

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

EDITORIAL

INHALT Ausgabe 2 | Juni 2025

PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Klinische Prüfungen – Basis für sichere und wirksame Arzneimittel 03

NEUES IN KÜRZE

Häufigkeit und Ursachen einer ABO-inkompatiblen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Ein Drei-Länder-Vergleich zwischen Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Deutschland 04

PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 13

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2025 16
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 19

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 26

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Betäubungsmittelverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell-/Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.



IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Langen)
Beide Institute sind Bundesoberbehörden im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

REDAKTION

Dr. Christian Behles, BfArM
Tel.: +49-(0)228-99-307-3278
E-Mail: Christian.Behles@bfarm.de
Dr. Walburga Lütkehermölle,
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang,
Medien- und Öffentlichkeitsarbeit PEI
Tel.: +49-(0)6103-77-1030
E-Mail: Corinna.Volz-Zang@pei.de
Dr. Dirk Mentzer, Pharmakovigilanz PEI

LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit erscheint viermal jährlich als Print- und PDF-Version.

Die Printversion kann auf der Homepage des BfArM (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Print-Abo/_node.html) bestellt oder abonniert werden.

Interessierte können sich über folgende Seite mit ihrer E-Mail-Adresse zur Online-Version des Bulletins anmelden: www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.html

Die PDF-Version kann auf der Homepage beider Institute abgerufen werden (www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/_node.html und www.pei.de/bulletin-sicherheit).

ISSN (Print) 2190-0779
ISSN (Internet) 2190-0787

NACHDRUCK

mit Quellenangabe gestattet, jedoch nicht zu werblichen Zwecken. Belegexemplar erbeten.

Die Verwendung weiblicher und männlicher Formen umfasst grundsätzlich auch diverse Personen.

Die zu einzelnen Wirkstoffen genannten Präparate stellen aufgrund des Umfangs zugelassener Arzneimittel teilweise nur eine Auswahl dar, der keine Bewertung zugrunde liegt.

In dem Bulletin finden Sie diagnostische und therapeutische Hinweise und Empfehlungen. Diese können die Arbeit des Arztes lediglich ergänzen, nicht aber diagnostische und therapeutische Einschätzungen und Entscheidungen des Arztes ersetzen. Die ärztliche Behandlung, insbesondere auch die Verschreibung und Dosierung von Medikamenten, erfolgt stets in eigener Verantwortung des Arztes.

AUFFORDERUNG ZUR MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN VON ARZNEIMITTELNEBENWIRKUNGEN ODER IMPFKOMPLIKATIONEN

Das Spontanmeldesystem ist eines der wichtigsten Instrumente bei der Früherkennung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Es kann wertvolle Hinweise (Signale) auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen, auf eine Erhöhung der Häufigkeit von bekannten Nebenwirkungen, auf durch Qualitätsmängel hervorgerufene Häufungen bestimmter Nebenwirkungen oder auf Veränderungen der Art oder Schwere bekannter Nebenwirkungen geben.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) möchten alle Angehörigen von Heilberufen auffordern, Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen oder Impfkomplicationen zu melden, wobei die Zuständigkeiten und damit die Adressaten solcher Meldungen nach dem Arzneimittelgesetz unterschiedlich verteilt sind:

Das Paul-Ehrlich-Institut ist im Bereich der Human-Arzneimittel zuständig für Impfstoffe, Sera (einschließlich monoklonaler Antikörper, Antikörperfragmente oder Fusionsproteine mit einem funktionellen Antikörperbestandteil), Blut-, Knochenmark- und Gewebesubereitungen, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile.

Für alle anderen Arzneimittel ist das BfArM zuständig.

Beide Bundesoberbehörden haben nach der Feststellung von medizinisch nicht vertretbaren Risiken u. a. die Möglichkeit, durch behördlich angeordnete Anwendungsbeschränkungen – ggf. bis zum Widerruf einer bereits erteilten Arzneimittelzulassung – den sicheren Umgang mit Arzneimitteln zu unterstützen. Das BfArM und das PEI arbeiten dabei mit den entsprechenden Behörden der anderen EU-Mitgliedstaaten sowie mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zusammen. Die Meldung von Verdachtsfällen ist also im Sinne des Verbraucherschutzes unverzichtbar.

Angehörige der Heilberufe haben berufsrechtliche Verpflichtungen zur Meldung von Nebenwirkungen an die Arzneimittelkommission der jeweiligen Standesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: www.akdae.de, Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: www.bzaek.de bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: www.arzneimittelkommission.de).

Darüber hinaus ist die Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen (Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung) im Infektionsschutzgesetz vorgeschrieben (IfSG). Die namentliche Meldung durch einen Arzt bzw. den Leiter der durchführenden Apotheke ist hierbei an das Gesundheitsamt zu richten, das wiederum den gemeldeten Verdacht einer Impfkomplication an die zuständige Landesbehörde übermittelt. Die zuständige Behörde leitet die Meldung unverzüglich an das Paul-Ehrlich-Institut weiter.

Meldepflichten im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen oder Nebenwirkungen nach Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen sind im Transfusionsgesetz geregelt.

MELDUNG EINES VERDACHTSFALLES

Via Internet: BfArM und PEI haben ein gemeinsames Online-Erfassungssystem. Die Eingabemaske ist über <https://nebenwirkungen.bund.de> erreichbar.

Schriftlich: Es ist jederzeit möglich, Verdachtsfälle per Brief oder Fax zu senden. Dafür stehen bei beiden Behörden Meldeformulare im PDF-Format bereit: www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.html
www.pei.de/meldeformulare-human

// Klinische Prüfungen – Basis für sichere und wirksame Arzneimittel //

Klinische Prüfungen bilden das Fundament der Arzneimittelentwicklung. Sie ermöglichen die Zulassung von Medikamenten, die wirksam, sicher und gut verträglich sind. Auch nach der Zulassung – etwa bei Indikationserweiterungen – liefern sie wichtige Erkenntnisse, etwa zu Nebenwirkungen oder neuen Risiken. So tragen klinische Prüfungen entscheidend zur sicheren Versorgung der Bevölkerung mit hochwertigen und innovativen Arzneimitteln bei.

In der EU erfolgen klinische Prüfungen unter strengen Vorgaben, die sowohl den Schutz der Teilnehmenden als auch die wissenschaftliche Qualität gewährleisten. In Deutschland müssen sie – abhängig von der Produktzuständigkeit – entweder vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, genehmigt und von der zuständigen Ethikkommission positiv bewertet werden.

Die vergangenen Jahre zeigen, dass zunehmend weniger klinische Prüfungen in Deutschland durchgeführt werden. Studienergebnisse aus anderen Kontinenten sind nicht immer ohne Weiteres auf Europa übertragbar. Diese Entwicklung beobachten wir seit Jahren sehr genau, sowohl mit Blick auf die ethischen als auch auf die wissenschaftlichen Standards. Umso wichtiger ist es, die EU als attraktiven Standort für klinische Studien weiter zu stärken.

Mit dem Medizinforschungsgesetz werden die Bedingungen für Forschung, Zulassung und Herstellung in Deutschland gezielt verbessert und Forschungsanreize gesetzt. Genehmigungsprozesse werden vereinfacht, Zuständigkeiten klar geregelt und Prüfvorgaben harmonisiert.

BfArM und PEI treiben diese Entwicklungen gemeinsam voran – als Partner einer modernen, innovationsfreundlichen Gesundheitsversorgung. Unser Ziel: schnellere, effizientere Verfahren.

Um die Bedingungen für die Durchführung nationaler klinischer Prüfungen weiter zu verbessern, möchten wir von Ihnen wissen, welche Hindernisse bzw. Herausforderungen Sie bei der Durchführung klinischer Prüfungen konkret in Deutschland sehen.

Diese Umfrage richtet sich insbesondere an Personen, die an der Organisation, Planung und Durchführung klinischer Prüfungen beteiligt sind. Ziel der Umfrage ist es, die Rahmenbedingungen gezielt weiterzuentwickeln und Deutschland als Studienstandort attraktiver zu machen.

Die Teilnahme ist bis einschließlich 30. Juni 2025 online möglich. Zur Umfrage gelangen Sie über den folgenden Link:

www.bfarm.de/umfrage-klinische-pruefungen

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Prof. Dr. Karl Broich und apl. Prof. Dr. Stefan Vieths

// Häufigkeit und Ursachen einer ABO-inkompatiblen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten //

Ein Drei-Länder-Vergleich zwischen Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Deutschland

H. AGHILI POUR

S. MÜLLER

S. A. FIEDLER

M. B. FUNK

(PEI)

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) hat gemeinsam mit dem French Blood Establishment (EFS) und dem Serious Hazards of Transfusion (SHOT), UK, eine Studie zu ABO-inkompatiblen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten durchgeführt.¹ Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit und die Ursachen von Fehltransfusionen in Frankreich, dem Vereinigten Königreich und Deutschland zwischen 2013 und 2022 zu untersuchen und die Wirksamkeit der bestehenden Sicherheitsmaßnahmen in diesen Ländern zu vergleichen. Die Verhinderung von Fehltransfusionen erfordert eine genaue Spenderinnen- und Spender- sowie Patientinnen- und Patientenidentifizierung. In Frankreich und Deutschland werden eine Identitätsprüfung am Krankenbett und ein ABO-Kompatibilitätstest durchgeführt. Im Vereinigten Königreich erfolgt eine Identitätsprüfung, oft in Form einer Checkliste am Krankenbett, mit oder ohne elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung.

EINLEITUNG

Fehltransfusionen können schwerwiegende und potenziell tödliche Folgen für Patientinnen und Patienten haben, was Hämovigilanzdaten aus verschiedenen Ländern weltweit zeigen.^{2–5} Um Fehltransfusionen zu verhindern, muss eine genaue Identifizierung von Spenderin bzw. Spender sowie Patientin bzw. Patient während des gesamten Transfusionsprozesses durch Sichtkontrollen und/oder eine elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung gewährleistet werden.⁶ Hierzu gehören eine bestätigende Blutgruppenprüfung, zuverlässige und sichere Arbeitsabläufe zwischen Spenderin bzw. Spender und Patient bzw. Patientin, ein elektronischer und/oder serologischer Abgleich der Erythrozyteneinheiten, die Überprüfung der Identität von Patientin bzw. Patient und ABO-Kompatibilitätstests am Krankenbett sowie die Schulung und Ausbildung des medizinischen Personals, das an jedem Schritt des Transfusionsprozesses beteiligt ist.^{7–10}

METHODEN

Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (serious adverse events, SAE) und schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen (serious adverse reactions, SAR)

Fehltransfusionen wurden wie in Tabelle 1 dargestellt eingestuft.

Tabelle 1: Einstufung der Fehltransfusionen in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) und schwerwiegende unerwünschte Reaktionen (SAR) Grad 1 bis 4

SAE	SAR Grad 1	SAR Grad 2	SAR Grad 3	SAR Grad 4
Fehltransfusionen ohne Reaktion bei Patientin/Patient	Fehltransfusionen mit mäßig schwerer Reaktion	Fehltransfusionen mit schwerer/langanhaltender Reaktion	Fehltransfusionen mit lebensbedrohlicher Reaktion	Fehltransfusionen mit tödlicher Reaktion

Im Vereinigten Königreich und in Deutschland wird der Tod nach einer Fehltransfusion als SAR-Grad 4 eingestuft, wenn die Zurechenbarkeit als möglich, wahrscheinlich oder sicher gilt. In Frankreich erfolgt die Einstufung als SAR Grad 4 nur, wenn die Zurechenbarkeit als wahrscheinlich bis sicher gilt. Um diesen Unterschied zu berücksichtigen, wurden die SAR des Grades 4 in Frankreich in dieser Studie gemäß den französischen Meldevorschriften sowie gemäß den Meldevorschriften im Vereinigten Königreich und in Deutschland analysiert.

Meldung von SAR und SAE

In Frankreich werden SAR und SAE seit 1994 über eine spezielle nationale Hämovigilanz-Website an die zuständige nationale Behörde (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM) gemeldet.¹¹ Im Vereinigten Königreich unterliegen sowohl SAR als auch SAE seit 2005 der gesetzlichen Meldepflicht an die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) und der berufsständischen Meldepflicht an das Serious Hazards of Transfusion (SHOT).¹² In Deutschland besteht seit 2012 eine Meldepflicht für Fehltransfusionen, die zu einer schwerwiegenden unerwünschten Reaktion führen, an die zuständige nationale Behörde (Paul-Ehrlich-Institut).^{13, 14} In Bezug auf SAE gelten unterschiedliche Regeln für Blutspendeeinrichtungen und Gesundheitseinrichtungen: Ein SAE, das unter der Verantwortung eines Krankenhauses auftritt, muss vom behandelnden Arzt bzw. der Ärztin an den bzw. die jeweilige/n Transfusionsbeauftragte/n gemeldet werden, die wiederum das Paul-Ehrlich-Institut und die Blutspendeeinrichtung auf freiwilliger Basis informieren können. Die Blutspendeeinrichtungen sind hingegen verpflichtet, alle SAE, die ihnen zur Kenntnis gebracht werden, an das Paul-Ehrlich-Institut zu melden. Während des Studienzeitraums gab es in allen drei Ländern keine relevanten Änderungen der Meldevorschriften.

ERGEBNISSE

Präventive Maßnahmen am Krankenbett variieren von Land zu Land

Die Präventivmaßnahmen von der spendenden Person bis zum Patienten bzw. zur Patientin in jedem Land sind in Tabelle 2 aufgeführt. In Frankreich und Deutschland ist der ABO-Kompatibilitätstest am Krankenbett vor der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten obligatorisch und wird systematisch durchgeführt, während die elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung am Krankenbett bisher nur selten angewendet wird. Im Gegensatz dazu wird im Vereinigten Königreich kein ABO-Kompatibilitätstest am Krankenbett durchgeführt. Stattdessen erfolgt eine Überprüfung der Identität von Patient bzw. Patientin entsprechend den Vorgaben einer Checkliste. Ergänzend wird in immer stärkerem Maße eine elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung eingeführt.^{15, 16}

Transfusionen werden in Frankreich und dem Vereinigten Königreich (meist) von einer Krankenschwester bzw. einem Krankenpfleger oder einem Arzt bzw. einer Ärztin durchgeführt. In Deutschland kann eine Transfusion von Blutkomponenten nur von einem Arzt bzw. einer Ärztin oder unter deren direkter Aufsicht erfolgen.

Tabelle 2: Sicherheitsmaßnahmen zur Verhinderung von Fehltransfusionen

Sicherheitsmaßnahmen	Frankreich (F)	Deutschland (D)	Vereinigtes Königreich (UK)
Blutspende			
Spender/Spenderin			
Auswahl von Spender/Spenderin: Identifizierung, Anamnese, Ausschlusskriterien und Zurückstellung	✓	✓	✓
Untersuchung der spendenden Person: Eignungsprüfung durch Anamnese und Labortests	✓	✓	✓
Entnahme – nur unter der Verantwortung eines Arztes/einer Ärztin (D) oder einer qualifizierten Person (F, UK)	✓	✓	✓
Herstellung			
Für die Herstellung von Blut ist eine Herstellungserlaubnis erforderlich, die von der zuständigen Behörde erteilt wird.	✓	✓	✓
Blutgruppenbestimmung des Spenders			
Erstspende, Einzelbestimmung (D), Doppelbestimmung an der gleichen Probe (F, UK)	✓	✓	✓
Folge-Spende(n)	✓	✓	✓
Bluttransfusion			
Verschreibung			
ausgestellt auf Rezept, enthält: die Immunhämatologie-Ergebnisse, Datum/Uhrzeit der Anforderung, Menge, Dringlichkeit, Patientinnen-/Patientenidentität, Diagnose, medizinische Vorgeschichte in Bezug auf Transfusionen, aktuelle Schwangerschaft, anfordernde/r Arzt/Ärztin	✓	✓	✓
Patient/Patientin – Probenahme			
Proben – vor der Entnahme beschriftet	✗	✓	✗
Proben – nach der Entnahme beschriftet	✓	✗	✓
Die Proben müssen mit dem Identifikationsband des Patienten/der Patientin (oder einem gleichwertigen Band) und dem Antragsformular übereinstimmen und die Identität des Patienten/der Patientin, sein/ihr Geburtsdatum und die Unterschrift der Person, die die Probe entnimmt, enthalten.	✓	✓	✓
Blutgruppentypisierung und Antikörperscreening des Patienten/der Patientin			
ABO/RH-KELL-Typisierung (Einzelbestimmung) an zwei verschiedenen, unabhängig voneinander entnommenen Blutproben	✓	✗	✓
ABO/RH1-Typisierung vor jeder Ausgabe von Erythrozyteneinheiten	✗	✓	✓
Antikörper-Screening (> 72 h seit dem letzten Screening)	✓	✓	✓
serologische Kreuzprobe bei jeder Transfusion (G) oder nur bei Hochrisikopatienten bzw. -patientinnen (F, UK)	✓	✓	✗
elektronische Kreuzprobe	✗	✗	✓ in den meisten Krankenhäusern

Sicherheitsmaßnahmen	Frankreich (F)	Deutschland (D)	Vereinigtes Königreich (UK)
Auswahl der Erythrozyteneinheiten			
Erythrozyten sind ABO-identisch oder ABO-kompatibel	✓	✓	✓
Regeln und Algorithmen werden in IT-Systemen verwendet, um ABO-inkompatible Transfusionen zu verhindern	✓	✓	✓
Kennzeichnung von Erythrozyteneinheiten			
Etikett an der Einheit	✓	✓	✓
Begleitdokument bei der Einheit	✓	✓	✓
elektronische Etikettenprüfung verfügbar	✗	✗	✓
Ausgabe der Erythrozyteneinheit (Labor oder Blutkühlschrank) an den Patienten / die Patientin			
Papiermanagementsystem (nur Notfallausgabe in F)	✓	✓	✓
elektronisches Verwaltungssystem	✓	✓	✓
Transfusion			
verbindliche nationale Leitlinie für Sicherheitsmaßnahmen am Krankenbett und Personalschulung	✓	✗	✓
Checkliste für die Verabreichung am Krankenbett	✗	✗	✗
Identifizierung des Patienten / der Patientin			
Abfrage des Patienten / der Patientin oder Ablesen des Armbands	✓	✓	✓
und elektronische Identifizierung	✗	✗	✓
Prüfung der Erythrozyteneinheit auf Unversehrtheit und Eignung	✓	✓	✓
ABO-Kompatibilitätstest am Krankenbett	✓ Krankenschwester / Krankenpfleger oder Arzt / Ärztin	✓ Arzt / Ärztin	✗
elektronisches System zur Überprüfung von Patienten / Patientinnen und EK-Einheit verfügbar	✗	✗	teilweise
Transfusion durchgeführt von	Arzt / Ärztin Krankenschwester / Krankenpfleger (hauptsächlich) / Hebamme	Arzt / Ärztin	Arzt / Ärztin Krankenschwester / Krankenpfleger (hauptsächlich) / Hebamme

Fehltransfusionen trotz präventiver Maßnahmen

Während des zehnjährigen Studienzeitraums wurden 47 Fehltransfusionen in Frankreich, 253 in Deutschland und 50 im Vereinigten Königreich gemeldet. Die jährliche Zahl der Fehltransfusionen schwankte zwischen zwei und acht in Frankreich, zwischen 14 und 39 in Deutschland und von null bis zehn im Vereinigten Königreich. Die Häufigkeit von Fehltransfusionen pro 100.000 ausgegebene Erythrozyteneinheiten in den drei Ländern ist in der Abbildung dargestellt. In allen drei Ländern war während des Untersuchungszeitraums kein signifikanter Rückgang der Häufigkeit zu verzeichnen. Die Gesamthäufigkeit von Fehltransfusionen betrug 0,19/100.000 ausgegebene Erythrozyteneinheiten in Frankreich, 0,71/100.000 in Deutschland und 0,28/100.000 im Vereinigten Königreich. Frankreich und das Vereinigte Königreich wiesen trotz unterschiedlicher Sicherheitsmaßnahmen eine ähnliche Häufigkeit von Fehltransfusionen auf, während in Deutschland die Häufigkeit der Fehltransfusionen höher war.

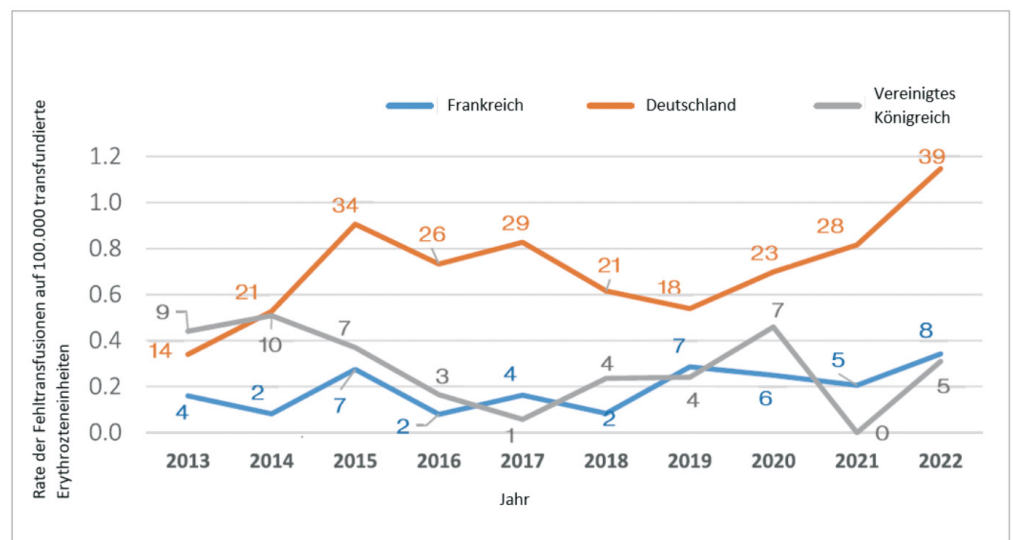


Abbildung: Rate/Häufigkeit von Fehltransfusionen in Frankreich, Deutschland und dem Vereinigten Königreich (die absolute Zahl der Fehltransfusionen pro Jahr ist am oberen Rand der Kurven angegeben)

Merkmale von Fehltransfusionen

ABO-Unverträglichkeit

In allen drei Ländern wurde am häufigsten eine Fehltransfusion gemeldet, wenn Erythrozyten der Blutgruppe A einem Patienten bzw. einer Patientin der Blutgruppe O verabreicht wurden (Frankreich, 72 %; Deutschland, 62 %; Vereinigtes Königreich 50 %).

Einstufung des Schweregrads

SAE wurde bei 21 Prozent der Fehltransfusionen in Frankreich, 17 Prozent in Deutschland und 40 Prozent im Vereinigten Königreich beobachtet. In Frankreich waren SAR des Grades 1 und des Grades 2 mit jeweils 26 Prozent der Fälle am häufigsten. In Deutschland war Grad 2 SAR (46 %) am häufigsten, gefolgt von Grad 1 SAR (19 %). Im Vereinigten Königreich hingegen war SAR Grad 1 am häufigsten (30 %), gefolgt von SAR Grad 3 (18 %). Aus Frankreich wurde kein Grad-4-SAR nach Fehltransfusi-

onen gemeldet, während aus Deutschland 19 Grad-4-SAR (9 %) gemeldet wurden. Dabei wurde die Zurechenbarkeit in 16 Fällen als sicher, in zwei Fällen als wahrscheinlich und in einem Fall als möglich eingestuft. Aus dem Vereinigten Königreich wurden drei Grad-4-SAR (10 %) gemeldet, von denen die Zurechenbarkeit in einem Fall als wahrscheinlich und in zwei Fällen als möglich galt.

Bei einer Bewertung wie in Deutschland und im Vereinigten Königreich traten in Frankreich während des Studienzeitraums drei Grad-4-SAR (6,4 %) nach Fehltransfusion auf. Die Sterblichkeitsrate nach Fehltransfusion betrug sieben Prozent (25/350), wenn alle Fälle unabhängig von der Zurechenbarkeit betrachtet wurden, und fünf Prozent (17/350), wenn nur SAR Grad 4 mit wahrscheinlicher oder sicherer Zurechenbarkeit berücksichtigt wurden.

Klinisches Umfeld

In Frankreich traten Fehltransfusionen vor allem in der medizinischen Abteilung (30 %), in der chirurgischen Abteilung (17 %) und im Operationssaal (und nach der Operation) (21 %) auf. 21 Prozent der Fehltransfusionen traten im Zusammenhang mit einem Notfall auf. In Deutschland traten die gemeldeten Fehltransfusionen (n = 78; 31 %) hauptsächlich im Operationssaal (42,5 %) und auf der Intensivstation (23 %) auf. Im Vereinigten Königreich kamen die Fehltransfusionen vor allem in der medizinischen Abteilung (64 %) und in 36 Prozent (n = 18) in Notfallsituationen vor.

Ursachen

Die Ursachen für Fehltransfusionen sind in Tabelle 3A aufgeführt. In allen drei Ländern resultierten Fehltransfusionen hauptsächlich aus einer Verwechslung der angeforderten Erythrozyteneinheiten. Bei 152 dokumentierten Fällen (63 %) waren die Erythrozyteneinheiten für einen anderen Patienten bzw. eine andere Patientin ausgegeben worden. Weitere Fehler waren die Verwechslung der Patientin bzw. des Patienten (n = 74; 31 %) und die falsche ABO-Bestimmung des Patienten bzw. der Patientin (n = 14; 6 %). Eine falsche ABO-Bestimmung der spendenden Person durch den Blutspendedienst war hingegen ein sehr seltenes Ereignis (1 %).

Durchführung des ABO-Kompatibilitätstests in Frankreich und Deutschland

Wie in Tabelle 3B, Seite 10, dargestellt, wurde in Frankreich der ABO-Kompatibilitätstest am Krankenbett in 42 Fällen (89 %) durchgeführt und in 41 dieser Fälle falsch durchgeführt und/oder interpretiert. Von den auswertbaren Fällen in Deutschland (n = 53 von 253; 21 %) wurde der Test in 47 Fällen (89 %) durchgeführt und in diesen Fällen falsch durchgeführt und/oder interpretiert und in fünf Fällen (11 %) nicht durchgeführt.

Durchführung von Sicherheitskontrollen am Krankenbett im Vereinigten Königreich

Von den 50 Fehltransfusionen wurde nur bei fünf Fällen (10 %) angegeben, dass eine Checkliste für die Verabreichung von Blut am Krankenbett verfügbar war, in 14 Fällen (28 %) war keine Checkliste verfügbar und in 31 Fällen (62 %) wurden die Fragen nicht beantwortet. Zwölf Fehltransfusionen (24 %) konnten nicht durch zusätzliche Sicherheitskontrollen aufgedeckt werden, da sie auf Probenahme- oder Laborfehler zurückzuführen waren. Die elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung war in drei Fällen (6 %) verfügbar, wurde aber in zwei dieser Fälle nicht verwendet. Im letzten Fall wurde die elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung bei der vorgesehenen Person verwendet, aber die Erythrozyteneinheit wurde versehentlich an einen benachbarten Patienten bzw. eine benachbarte Patientin angeschlossen.

Tabelle 3: ABO-inkompatible Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, Fehlerkategorien und Bewertung der Sicherheitskontrollen vor Transfusionen am Krankenbett (2013–2022)

3A. Fehlerkategorie			
	Frankreich	Deutschland	Vereinigtes Königreich
auswertbare Fälle	n=47 (100%)	n= 145 (57%)	n= 50 (100%)
falsche ABO-Bestimmung des Spenders/ der Spenderin	0	n= 2 (1%)	0
falsche ABO-Bestimmung der Empfängerin/ des Empfängers	0	n= 8 (6%)	n= 6 (12%)
Patienten-/Patientinnenverwechslung	n= 7 (15%)	n= 61 (42%)	n= 6 (12%)
Verwechslung der Erythrozyteneinheit	n= 40 (85%)	n= 74 (51%)	n= 38 (76%)
unbekannt (fehlende Informationen)	0	n= 108 (43%)	n= 0
3B. Bewertung der Sicherheitskontrollen vor Transfusionen am Krankenbett			
	Frankreich	Deutschland	Vereinigtes Königreich
positive Identitätsprüfung des Patienten bzw. der Patientin/Erythrozyten-Prüfung/und ausstellende Dokumente			
auswertbare Fälle	n= 47 (100 %)	n= 22 (8,7 %)	n= 50 (100 %)
korrekt durchgeführt (Fehler, die nicht durch Kontrollen am Krankenbett erkannt werden können)	n= 0	n= 0	n= 12 (24 %) Laborfehler (8), WBIT (4)
fehlerhaft durchgeführt	n= 47 (100 %)	n= 22 (100 %)	38 (76 %)
unbekannt (fehlende Informationen)	0	n= 231 (91,30 %)	0
ABO-Kompatibilitätstest am Krankenbett			
auswertbare Fälle	n= 47 (100 %)	n= 53 (21 %)	nicht verwendet
nicht durchgeführt	n= 5 (11 %)	n= 6 (11 %)	
durchgeführt	n= 42 (89 %)	n= 47 (89 %)	
falsch interpretiert und/oder falsch durchgeführt	n= 41 (98 %)	n= 47 (100 %)	
korrekt durchgeführt und interpretiert NICHT kompatibel, aber trotzdem Transfusion durchgeführt	n= 1 (2 %)	n= 0	
unbekannt (fehlende Informationen)	0	n= 200 (79 %)	

DISKUSSION

In den drei Ländern gibt es unterschiedliche Sicherheitsmaßnahmen, um eine genaue und vollständige Identifizierung der Patientinnen und Patienten vor der Transfusion zu gewährleisten. In Deutschland und Frankreich wird ein obligatorischer ABO-Kompatibilitätstest ohne (oder nur sehr selten) elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung durchgeführt. Beide Länder unterscheiden sich jedoch in anderen Aspekten, z. B. im Vorhandensein (in Frankreich) oder Fehlen (in Deutschland) nationaler verbindlicher Leitlinien für Sicherheitsmaßnahmen am Krankenbett sowie in Bezug auf das an der Transfusion beteiligte Gesundheitspersonal (in Frankreich meist Krankenschwestern bzw. Krankenpfleger, in Deutschland nur Ärztinnen und Ärzte). Im Vereinigten Königreich wird eine formale Checkliste empfohlen¹⁶ und die elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung zunehmend eingeführt.¹⁷

Wie die Daten zeigen, können die derzeitigen Sicherheitsmaßnahmen am Krankenbett Fehltransfusionen nicht vollständig verhindern. Die Gesamthäufigkeit der gemeldeten Fehltransfusionen lag während des zehnjährigen Studienzeitraums zwischen 0,19 und 0,71 pro 100.000 transfundierte Erythrozyteneinheiten. Die Gesamtmortalität betrug sieben Prozent bzw. fünf Prozent, wenn man sich auf die Todesfälle beschränkt, die wahrscheinlich oder sicher auf die Fehltransfusionen zurückzuführen sind.

Die Ursache für Fehltransfusionen trotz eines obligatorischen ABO-Kompatibilitätstests war entweder eine nicht erfolgte bzw. fehlerhafte Durchführung des ABO-Kompatibilitätstests oder die Fehlinterpretation des Testergebnisses.

Es ist davon auszugehen, dass elektronische Informationssysteme das Risiko falscher Transfusionen aufgrund von falschem Blut im Röhrchen (Wrong blood in tube; WBIT)¹⁸ und/oder Fehlern bei der Identifikation von Patientin bzw. Patient minimieren. Mehrere Studien haben den Wert der elektronischen Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung bei der Verringerung von Fehlern bestätigt.^{6, 19, 20} Murphy et al. berichteten im Vereinigten Königreich über eine geringere Häufigkeit von Fehltransfusionen und damit zusammenhängenden Beinahe-Fehlern in Krankenhäusern, die elektronische Informationssysteme in einem oder mehreren Schritten des Transfusionsprozesses einsetzen.²¹

Der Einsatz von elektronischen Informationssystemen ist jedoch keine Garantie für eine fehlerfreie Transfusion.²¹ Eine Fehltransfusion, die aus einem WBIT zum Zeitpunkt der ABO-Typisierung der spendenden Person bzw. des Patienten oder der Patientin resultiert, kann durch elektronische Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung am Krankenbett und formale Checklisten nicht zuverlässig verhindert werden.

In Frankreich und im Vereinigten Königreich werden Maßnahmen zur Transfusionssicherheit, einschließlich der Überprüfung am Krankenbett und der Schulung des Personals durch nationale Leitlinien durchgesetzt. In Deutschland sind solche Maßnahmen in der Regel nicht durch nationale Leitlinien vorgeschrieben, sondern werden in jeder Versorgungseinrichtung nach spezifischen internen Verfahren durchgeführt, was zu einer erhöhten Häufigkeit von Fehltransfusionen in Deutschland beigetragen haben könnte. In allen drei Ländern wurde in der Mehrzahl der auswertbaren Fälle ein Versagen der Sicherheitskontrollen vor der Transfusion angegeben. Eine vergleichende Analyse der Beinahe-Fehler d. h. der durch die Sicherheitsmaßnahmen am Krankenbett tatsächlich verhinderten Fehltransfusionen, wäre in dieser Hinsicht aufschlussreich. Zuverlässige landesweite Daten über solche Vorkommnisse sind jedoch nicht einheitlich verfügbar.

REFERENZEN

1. Mirrione-Savin A et al.: Frequencies and causes of ABO-incompatible red cell transfusions in France, Germany and the United Kingdom. *BJHaem.* 2025;206:726-734; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.19848>
2. SHOT Annual Reports and Summaries. Available from: www.shotuk.org/shot-reports/
3. Haemovigilance reports (DE). Available from: www.pei.de/haemovigilance-report
4. Storch EK et al.: Trend in ABO-incompatible RBC transfusion-related fatalities reported to the FDA, 2000-2019. *Transfusion.* 2020;60(12):2867-2875; <https://doi.org/10.1111/trf.16121>
5. Haemovigilance reports (FR). Available from: <https://ansm.sante.fr/>
6. Kaufman RM et al.: Electronic patient identification for sample labeling reduces wrong blood in tube errors. *Transfusion.* 2019;59(3):972-980; <https://doi.org/10.1111/trf.15102>
7. Stephens LD et al.: How do we ensure a safe ABO recheck process? *Transfusion.* 2023;63(10):1789-1796; <https://doi.org/10.1111/trf.17530>
8. Staples Set al.: How to verify patient identity and blood product compatibility using an electronic bedside transfusion system. *Transfusion.* 2020;60(9):2153-2155; <https://doi.org/10.1111/trf.16028>
9. Ingrand P et al.: Reliability of the pretransfusion bedside compatibility test: association with transfusion practice and training. *Transfusion.* 1998;38(11-12):1030-1036; <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1998.38111299056312.x>
10. Saxena S et al.: A comprehensive assessment program to improve blood-administering practices using the FOCUS-PDA model. *Transfusion.* 2004;44:1350-1356; <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03117.x>
11. ANSM e-fit online system. Available from: <https://e-fit.ansm.sante.fr/rnhv/rnhv/loginAccueil.html>
12. MHRA's online system for reporting blood safety incidents. Available from: <https://aic.mhra.gov.uk/mda/sabresystem.nsf/Login?Open>

FAZIT

Der ABO-Kompatibilitätstest, wie er derzeit in Frankreich und Deutschland durchgeführt wird, ist zeitaufwendig und offensichtlich auch fehleranfällig. Daher sollte eine Verbesserung diskutiert werden, wie z. B. die Entwicklung und Implementierung eines elektronischen Informationssystems im gesamten Transfusionsprozess, einschließlich einer elektronischen Patientinnen- bzw. Patientenidentifizierung.

13. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Available from: www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/Richtlinie-Haemotherapie-2023_neu2.pdf
14. Transfusion act (DE). BGBl. 2007; (I): 2169. Available from: www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html
15. Davies J et al.: Uptake of electronic blood management systems in transfusion – a UK survey. *Vox Sang.* 2023;118(S1):95-118; <https://doi.org/10.1111/vox.13433>
16. Safe Transfusion Practice: Use a bedside checklist, CAS Alert. Available from: www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAttachment.aspx?Attachment_id=02864
17. NHS Blood and Transplant: National re-audit of bedside transfusion practice, 2024. Available from: [2024-bedside-transfusion-key-points.pdf\(nhsbtdbe.blob.core.windows.net\)](https://2024-bedside-transfusion-key-points.pdf(nhsbtdbe.blob.core.windows.net))
18. Dunbar NM, Kaufman RM: Factors associated with wrong blood in tube errors: an international case series – the BEST collaborative study. *Transfusion.* 2022;62(1):44-50; <https://doi.org/10.1111/trf.16716>
19. Turner CL et al.: Barcode technology: its role in increasing the safety of transfusion. *Transfusion.* 2003;43:1200-1209; <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00428.x>
20. Chan JC et al.: Use of an electronic barcode system for patient identification during blood transfusion: 3 year experience in a regional hospital. *Hong Kong Med J.* 2004;10:166-171
21. Murphy MF et al.: How do we approach a major change program using the example of the development, evaluation, and implementation of an electronic transfusion management system. *Transfusion.* 2009;49(5):829-837; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2009.02120.x>

NEUES IN KÜRZE

13

WEITERENTWICKLUNG DES EINREICHUNGSVERFAHRENS FÜR SCHULUNGSMATERIAL

Künftig soll bei der Einreichung von inhaltlich zu prüfendem Schulungsmaterial eine Validierungserklärung abgegeben werden. Mit dieser wird die Vollständigkeit der Einreichung sowie die Einhaltung der Vorgaben aus der BfArM-Checkliste bestätigt.

Dadurch wird erreicht, dass nur noch vollständige Anträge ab dem Zeitpunkt des vollständigen Vorliegens aller erforderlichen Informationen/Dokumente bearbeitet werden. Das wird den einreichenden pharmazeutischen Unternehmen auch im Antwortschreiben mitgeteilt.

Die bereits geltenden Zeiträume von vier Wochen für den initialen Antrag und zwei Wochen pro weiterer Bearbeitungsrunde, siehe Bekanntmachung aus dem Jahr 2013, gelten unverändert.

Im Zuge der Erstellung der Validierungserklärung und aufgrund weiteren Aktualisierungsbedarfs wurden die technischen Einreichungshinweise so ergänzt, dass sowohl das kürzlich eingeführte vereinfachte Verfahren zur Verwendung von harmonisiertem Schulungsmaterial berücksichtigt wird wie auch die nun geplante Änderung durch die Validierungserklärung.

Die Checkliste zur Einreichung wurde in Hinblick auf harmonisiertes Material geringfügig angepasst.

Die FAQ wurden ebenfalls in Hinblick auf die Validierungserklärung und einen weiteren Aspekt zur deutschen Übersetzung ergänzt.

Weitere Informationen sind dem Informationsangebot des BfArM zu entnehmen:

www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Zusatzinformationen/_node.html

NEUBEWERTUNG DES NUTZENS UND DER RISIKEN VON AZITHROMYCIN: AUS RESISTENZGRÜNDEN ANWENDUNG NUR NOCH BEI NICHTZEIGNUNG ANDERER ANTIBIOTIKA

Das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin ist seitens der WHO als ein Antibiotikum mit einem erhöhten Potenzial zur Bildung antimikrobieller Resistenzen (AMR) eingestuft (WATCH-Kategorie¹), wobei es gleichzeitig auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO sowie auf der Liste der versorgungsrelevanten Wirkstoffe des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)² angeführt ist. AMR gegen Azithromycin nahmen in der Europäischen Union jedoch zuletzt weiterhin zu. Daher und in Anbetracht der breiten Verwendung von Azithromycin wurde eine Neubewertung des Nutzens und der Risiken von Azithromycin in seinen zahlreichen zugelassenen Indikationen als erforderlich erachtet, um die Anwendung zu optimieren und so das Risiko der Entwicklung von AMR zu minimieren.

Viele azithromycinhaltige Arzneimittel werden seit Jahrzehnten verwendet und wurden durch rein nationale Verfahren in der EU zugelassen. Dies hat zu großen Unterschieden in den Produktinformationen hinsichtlich der Indikationen, der Dosierung sowie der relevanten Sicherheitsinformationen geführt, was einem rationalen Einsatz von Azithromycin im Sinne

des Antibiotic Stewardship entgegenstehen und somit möglicherweise zu einer weiteren Förderung von AMR gegen Azithromycin führen könnte. Das auf Antrag des BfArM durch die Europäische Arzneimittelagentur eingeleitete Verfahren zur Neubewertung des Nutzens und der Risiken von Azithromycin umfasste hierbei die systemischen Azithromycin-Formulierungen (in Deutschland: Filmtabletten, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung); topische Formulierungen (in Deutschland: Augentropfen) waren hiervon ausgenommen.

Im Rahmen dieser Neubewertung wurden die Inhalte aller Abschnitte der Produktinformationen überarbeitet und europaweit harmonisiert. In diesem Zusammenhang wurde in Abschnitt 4.4 der Fachinformation ein Warnhinweis bezüglich des Risikos von AMR gegen Azithromycin neu hinzugefügt, der die folgenden Informationen enthält:

- Azithromycin kann die Resistenzentwicklung begünstigen, da es nach Behandlungsende über einen langen Zeitraum in abnehmender Konzentration im Plasma und in den Geweben verbleibt

- Azithromycin sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation und wenn andere bevorzugte Behandlungsregime nicht geeignet sind

Die Anwendung von Azithromycin sollte somit nun immer unter dem Vorbehalt stehen, dass die für die zugelassenen Indikationen empfohlenen und zu bevorzugenden Antibiotika im individuellen Behandlungsfall nicht geeignet sind.

Weitere Informationen zu diesem Verfahren stehen auf der BfArM-Website im Bereich Pharmakovigilanz³ zur Verfügung.

REFERENZEN

1. www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification
2. www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amlInformationen/Lieferengpaesse/ListeVersorgungsrelevanteWirkstoffe.html
3. www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/a-f/azithromycin.html

NEUES IN KÜRZE

OPIOIDHALTIGE PFLASTER – TÖDLICHE ÜBERDOSIERUNG DURCH SAUNABESUCH

Pflaster mit den Wirkstoffen Fentanyl oder Buprenorphin werden zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen eingesetzt, bei denen eine Behandlung mit Opioiden erforderlich ist. Die Fach- und Gebrauchsinformationen entsprechender Schmerzmittel enthalten jedoch den Hinweis, dass es bei Wärmeeinwirkung zu einer vermehrten Freisetzung von Opioiden aus den Pflastern und damit zu einer Überdosierung kommen kann. Eine Opioidüberdosierung kann zu Sedierung, Bewusstlosigkeit sowie Atemdepression bis hin zum Atemstillstand und Tod führen.

Warnmeldung der FIMEA

Die finnische Arzneimittelbehörde Fimea hat am 26.11.2024 eine Warnung herausgegeben, in der sie darauf hinweist, dass das Tragen eines Opioidpflasters in der Sauna zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann.

In den zehn Jahren vor der Warnung sind der finnischen Behörde fünf Fälle bekannt geworden, bei denen das Tragen eines Fentanylpflasters in der Sauna zu einer tödlichen Überdosierung geführt hat.

Sie weist deshalb darauf hin, dass die Einwirkung von äußerer Wärme auf Opioidpflaster die Konzentration der ab-

gegebenen Wirkstoffe im Blut erhöhen kann. Opioidpflaster sollten daher nicht äußeren Wärmequellen ausgesetzt werden. Dazu gehören Sauna, Wärmekissen oder -decken, Wasserbetten, Sonnenbaden, Wärmeflaschen oder warme Bäder. Auch hohes Fieber kann die Aufnahme der Wirkstoffe erhöhen, weshalb eine angemessene Behandlung des Fiebers wichtig ist.

Weitere Fallmeldungen

Aus Deutschland liegt dem BfArM ein Fall vor, bei dem über einen älteren Mann mit kardialen Vorerkrankungen berichtet wird, der mit aufgeklebtem Fentanylpflaster tot in einer Sauna gefunden wurde. Ob der Tod in Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung steht, ist nicht bekannt.

Weitere Fälle von möglichen versehentlichen Überdosierungen durch Wärmeeinwirkung auf Opioidpflaster aus Deutschland sind dem BfArM nicht bekannt.

In der internationalen Literatur finden sich weitere einzelne Berichte über zum Teil tödliche Überdosierungen nach Saunabesuch, bei starker Sonneneinwirkung, durch Anwendung von Heizdecke oder Heizkissen und bei körperlicher Anstrengung bei hoher Temperatur.

FAZIT

- Wegen des Risikos für Überdosierung Wärmequellen im Bereich von aufgeklebten Opioidpflastern meiden!
- Wärmequellen sind z. B.: Sauna, Heizkissen oder -decken, Wärmeflaschen, beheizte Wasserbetten, Wärme- oder Bräunungslampen, Sonneneinstrahlung, heiße Bäder.
- Zeichen einer Überdosierung sind z. B.: starke Müdigkeit, Bewusstlosigkeit, stark verengte Pupillen und sehr verlangsamte oder flache Atmung mit Sauerstoffmangel, der zu einer bläulichen Verfärbung der Lippen und der Haut führen kann.
- Bei Verdacht auf Überdosierung: Sofort Pflaster entfernen und Notruf (112) kontaktieren!

NEUES IN KÜRZE

15

LABORTEST-WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN ENZALUTAMID UND DIGOXIN

Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs und wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Androgenentzugstherapien für die Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt.

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter. In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp) sein könnte.

Digoxin ist ein Herzglykosid, das für die Behandlung von Herzinsuffizienz und Tachyarrhythmia absoluta bei chronischem Vorhofflimmern/Vorhofflattern zugelassen ist. Digoxin ist ein Substrat von P-gp. Demnach können Inhibitoren von P-gp die Serumkonzentration von Digoxin erhöhen.

In der Fachinformation von Enzalutamid wird bereits auf eine Wechselwirkung mit Digoxin aufgrund von P-gp Interaktion hingewiesen. Diese Wechselwirkung wurde mit der Analysemethode Flüssigchromatografie-Massenspektroskopie in einer Studie festgestellt.

Im Jahr 2024 erschien eine Publikation von Lammoza et al.¹, in der über falsch erhöhte Digoxinwerte in Verbindung mit Enzalutamid berichtet wurde. In diesem Bericht wurde ein Patient, der aufgrund einer früheren Toxizität seit drei Jahren kein Digoxin mehr eingenommen hatte, mit Lethargie und Durchfall ins Krankenhaus eingeliefert, und seine Laborwerte waren

überraschend erhöht für Digoxin (14, 17 und 12 µg/L 0, 6 und 12 Stunden nach der Aufnahme). Diese Proben wurden mit Hilfe von Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassay (CMIA) getestet. Zwei alternative Digoxin-Analysemethoden erbrachten widersprüchliche Ergebnisse gegenüber der angewendeten CMIA-Methode. Die Autorinnen und Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Vorhandensein von Enzalutamid für die falsch positiven Digoxinwerte bei der CMIA-Analysemethode verantwortlich war.

Der mögliche Mechanismus für diese Interferenz wurde von Deguine et al.² als Folge einer Wechselwirkung zwischen dem im CMIA verwendeten Antikörper und der Oxo-Imidazolin-Funktion von Enzalutamid, die strukturell dem Lactonring von Digoxin sehr ähnlich ist, vermutet.

Die genannte Publikation führte zu einem Signalverfahren im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC). In diesem Signalverfahren wurden insgesamt 22 Fälle potenzieller Interferenzen bei der Verwendung der CMIA-Methode beurteilt, von denen 11 Fälle die engeren Auswahlkriterien erfüllten und analysiert wurden. Insgesamt stimmen die Fälle darin überein, dass die Patienten erhöhte Digoxin-Serumkonzentrationen ohne offensichtliche Anzeichen oder Symptome einer Digoxin-Toxizität aufwiesen und dass die Digoxin-Serumkonzentrationen nach Absetzen von Digoxin nicht wie erwartet abnahmen.

Das Ergebnis des Signalverfahrens führte zu der Empfehlung, die Fachinformationen von Enzalutamid und Digoxin zu aktualisieren. Es soll eine Warnung hinzugefügt werden, dass bei der Verwendung des Chemilumineszenz-Mikropartikel-Immunoassays (CMIA) falsch erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel bei Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, unabhängig von einer Behandlung mit Digoxin, möglich sind.

Für die anderen Herzglykoside, wie zum Beispiel β -Acetyldigoxin, Digitoxin oder Metildigoxin, lagen keine Daten vor. Aufgrund des vermuteten Pathomechanismus der Interferenz im Labortest, der auf dem Lactonring des Digoxin basiert, sind falsch erhöhte Werte für andere Herzglykoside nicht auszuschließen. In unklaren Fällen, z. B. bei Diskrepanzen zwischen klinischen Symptomen und Labortestergebnissen empfiehlt sich eine Nachkontrolle des Digoxin-Plasmaspiegels unter Verwendung alternativer Analysemethoden.

REFERENZEN

1. Lammoza N et al.: Measurement of digoxin levels falsely affected by enzalutamide. *Med J Aust.* 2024;220:455-456; doi.org/10.5694/mja2.52289
2. Deguine M et al.: Enzalutamide and analytical interferences in digoxin assays. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(11):1150-1154, doi: 10.1080/15563650.2018.1469758

// PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2025 //

(STAND 12.06.2025)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Aus-schuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovi-gilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimit-telsicherheit von Humanarz-neimitteln. Neben Vertretern der 27 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaft-liche Experten, Vertreter von Angehörigen der Heilberufe und Patientenvertreter an. Die Sitzungen des PRAC finden monatlich bei der EMA in Amsterdam statt.

Die Informationen ergeben sich meist aus den von der EMA veröffentlichten Informationen. Andere Quellen sind explizit im Text angegeben.

PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für suizidale Gedanken bei finasterid- und dutasteridhaltigen Arzneimitteln

Suizidale Gedanken als Nebenwirkung finasteridhaltiger Tabletten bestätigt, kein direkter Zusammenhang mit Dutasterid festgestellt

Nach einer europaweiten Überprüfung der verfügbaren Daten zu finasterid- und dutasteridhaltigen Arzneimitteln hat der PRAC suizidale Gedanken als Nebenwirkung finasteridhaltiger Tabletten mit 1 mg und 5 mg Wirkstoff bestätigt. Die Häufigkeit ist nicht bekannt.

Die meisten Fälle von suizidalen Gedanken wurden bei Personen gemeldet, die Tabletten mit 1 mg Finasterid zur Behandlung von androgenetischer Alopezie (Haarausfall aufgrund männlicher Hormone) einnahmen. Eine Warnung vor Stimmungsschwankungen, einschließlich Depressionen, gedrückter Stim-mung und suizidaler Gedanken, ist bereits in den Produktinformationen finasteridhaltiger Arzneimittel enthalten, zusammen mit dem Hinweis, die Behandlung abubrechen und einen Arzt oder eine Ärztin aufzusuchen.

Die Produktinformationen von Tabletten, die 1 mg Finasterid enthalten, weisen die Patienten nun auch darauf hin, dass sie bei Problemen mit der Sexualfunktion (wie verminderter Libido oder erektiler Dysfunktion), die bekannte Nebenwirkungen des Arzneimittels sind und zu Stimmungsschwankungen beitragen können, einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchen sollen.

Den Packungen, die Tabletten mit 1 mg Finasterid enthalten, wird eine Patientenkarte beigelegt, um die Patienten an diese Risiken zu erinnern und sie über das richtige Vorgehen zu informieren.

Die Empfehlungen basieren auf einer Überprüfung der Risiken hinsichtlich suizidaler Gedanken und Verhaltensweisen in Zusammenhang mit finasterid- und dutasteridhaltigen Arzneimitteln. Der PRAC bestätigte, dass suizidale Gedanken als Nebenwirkung finasteridhaltiger Arzneimittel aufgenommen werden sollen, kam jedoch zu dem Schluss, dass der Nutzen von finasterid- und dutasteridhaltigen Arzneimitteln weiterhin bei allen zugelassenen Anwendungsgebieten die Risiken überwiegt.

Tabletten, die 1 mg Finasterid enthalten, und finasteridhaltige Sprays zur Anwendung auf der Haut werden zur Behandlung der frühen Stadien der androgenetischen Alopezie eingesetzt. Tabletten, die 5 mg Finasterid enthalten, und Kapseln, die 0,5 mg Dutasterid enthalten, werden zur Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie (vergrößerte Prostata, die Probleme beim Wasserlassen verursachen kann) angewendet.

Dutasteridhaltige Tabletten und finasteridhaltige Sprays zur Anwendung auf der Haut

Obwohl bei der Überprüfung kein Zusammenhang zwischen suizidalen Gedanken und Dutasterid festgestellt werden konnte, wirkt Dutasterid auf die gleiche Weise wie Finasterid. Deshalb werden die Produktinformationen von Dutasterid vorsichtshalber um Informationen über die bei Finasterid beob-achteten Stimmungsschwankungen ergänzt.

Die Überprüfung ergab keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen suizidalen Gedanken und finasteridhaltigen Sprays zur Anwendung auf der Haut, sodass keine neuen Informationen in den Produktinformationen für diese Sprays ergänzt werden.

Um zu seiner Schlussfolgerung zu gelangen, bewertete der PRAC die verfügbaren Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit finasterid- und dutasteridhaltiger Arzneimittel, einschließlich der Daten aus klinischen Studien, EudraVigilance (europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen), Fallberichten aus der Literatur und Studien aus der wissenschaftlichen Literatur.

Bei der Überprüfung wurden 325 relevante Fälle suizidaler Gedanken in EudraVigilance identifiziert, von denen 313 für Finasterid und 13 für Dutasterid gemeldet wurden (einschließlich eines Falls, der für beide Wirkstoffe gemeldet wurde). Diese Fälle wurden entweder als wahrscheinlich oder als möglich im Zusammenhang mit der Behandlung stehend eingestuft. Die meisten Fälle betrafen Patienten, die wegen Alopezie behandelt wurden. Diese Zahlen wurden im Zusammenhang mit einer geschätzten Exposition von rund 270 Millionen Patientenjahren für Finasterid und rund 82 Millionen Patientenjahren für Dutasterid betrachtet (ein Patientenjahr entspricht der Einnahme des Arzneimittels durch einen Patienten über ein Jahr).

Der Ausschuss berücksichtigte auch Informationen, die er während der Überprüfung von Patienten oder deren Angehörigen, Angehörigen der Gesundheitsberufe, Forschenden sowie Patienten- und Verbraucherorganisationen erhielt, die ihre Erfahrungen mit der Finasteridbehandlung mitgeteilt und/oder zusätzliche Daten zur Finasteridanwendung vorgelegt hatten.

Tabletten, die 1 mg Finasterid enthalten, oder Sprays zur Anwendung auf der Haut sind in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen, um bei Männern im Alter von 18 bis 41 Jahren mit androgene-tischer Alopezie im Frühstadium Haarausfall zu verhindern und das Haarwachstum zu stimulieren.

Tabletten, die 5 mg Finasterid enthalten, und Kapseln mit 0,5 mg Dutasterid sind zur Behandlung der Symptome einer gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie, BPH) zugelassen.

In Deutschland sind finasterid- und dutasteridhaltige Arzneimittel unter verschiedenen Handelsnamen wie Avodart, Capila, Duodart, Dutalosin, Dutascar, Finahair, Finapil, Finapuren, Finaristo, Finural, Fynzur, Propecia, Proscar, Proscin und andere zugelassen.

Finasterid und Dutasterid wirken, indem sie ein Enzym namens 5-Alpha-Reduktase (5-AR) daran hindern, Testosteron (ein männliches Hormon) in 5-Alpha-Dihydrotestosteron (DHT) umzuwandeln, das an Haarausfall und Prostatavergrößerung beteiligt ist. Durch die Blockade der 5-Alpha-Reduktase senken Finasterid und Dutasterid den 5-Alpha-Dihydrotestosteron-Spiegel. Dies verlangsamt den Haarausfall, regt das Wachstum der Haare an und verkleinert die Größe der Prostata.

Die Überprüfung finasterid- und dutasteridhaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag der französischen Arzneimittelbehörde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist. Dieser hat eine Reihe von Empfehlungen abgegeben. Diese Empfehlungen werden nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die dazu eine Position abgeben wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-suicidal-thoughts-finasteride-dutasteride-medicines

FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN (MIT VORLÄUFIGER EMPFEHLUNG)

Keine

GESTARTETE ODER FORTLAUFENDE PRAC-BEWERTUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL- VERFAHREN (NOCH OHNE EMPFEHLUNG)

Beginn der Sicherheitsüberprüfung von Ixchiq (attenuierter Lebendimpfstoff gegen Chikungunya)

Der PRAC hat eine Überprüfung von Ixchiq, einem attenuierten Lebendimpfstoff gegen Chikungunya, eingeleitet, nachdem Berichte über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei älteren Menschen eingegangen sind. Viele der Betroffenen waren auch an anderen Krankheiten erkrankt und die genaue Ursache dieser unerwünschten Ereignisse und ihr Zusammenhang mit dem Impfstoff sind noch nicht geklärt.

Bis zum 02.05.2025 wurden weltweit 17 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Personen im Alter von 62 bis 89 Jahren gemeldet, die den Impfstoff erhalten hatten.

Da die klinischen Studien zu Ixchiq hauptsächlich an Personen unter 65 Jahren durchgeführt worden waren und die meisten schwerwiegenden Fälle Personen über 65 Jahre betrafen, empfiehlt der PRAC, dass Ixchiq bei Erwachsenen ab einschließlich 65 Jahren vorübergehend nicht angewendet werden darf, solange die Überprüfung läuft. Bei Personen unter 65 Jahren kann Ixchiq gemäß den offiziellen Empfehlungen weiterhin eingesetzt werden.

Der PRAC erinnert die Angehörigen der Gesundheitsberufe auch daran, dass Ixchiq nicht an Personen verabreicht werden darf, deren Immunsystem aufgrund von Krankheiten oder medizinischen Behandlungen geschwächt ist. Bei Personen mit geschwächtem Immunsystem besteht unabhängig vom Alter ein höheres Risiko für Komplikationen bei Lebendimpfstoffen.

Ixchiq ist ein Impfstoff, der Bewohner endemischer Gebiete und Reisende in solche Gebiete vor einer durch Mücken übertragenen Krankheit schützt, die durch das Chikungunya-Virus verursacht wird und hauptsächlich in tropischen und subtropischen Regionen auftritt. Zu den Symptomen gehören Fieber, Gelenk-, Kopf- und Muskelschmerzen, Gelenkschwellungen und Hautausschlag. Die meisten Patientinnen und Patienten erholen sich innerhalb einer Woche, aber einige leiden mehrere Monate oder länger an Gelenkschmerzen, und ein kleiner Teil der Betroffenen kann eine schwere akute Erkrankung entwickeln bis hin zu Multiorganversagen.

Ixchiq wurde am 28. Juni 2024 als Impfstoff (Einzeldosis) gegen Chikungunya zugelassen. Weltweit wurden schätzungsweise 43.400 Dosen verwendet.

Der PRAC wird nun alle verfügbaren Daten prüfen, um den Nutzen und die Risiken des Impfstoffs zu bewerten. Die EMA wird zu gegebener Zeit weitere Mitteilungen machen.

www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-ixchiq-live-attenuated-chikungunya-vaccine

SONSTIGE PRAC-BEWERTUNGEN IM ZUSAMMENHANG VON EU-REFERRAL-VERFAHREN

keine

// Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen //

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 5–8 May 2025 PRAC meeting. 2 June 2025, EMA/PRAC/143099/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-may-2025-meeting_en.pdf

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Mai 2025

Sertralin – multipler Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase-Mangel (MADD) (EPITT-Nr. 20125)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus EudraVigilance und der Literatur, einschließlich eines vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber aller sertralinhaltigen Arzneimittel innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung multipler Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase-Mangel (MADD) mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Anzeichen einer multiplen Acyl-Coenzym-A-Dehydrogenase-Mangel(MADD)-ähnlichen Störung können Muskelschwäche und starke Muskelschmerzen sein.

Sulfamethoxazol, Trimethoprim (Cotrimoxazol) – Kreislaufschock (EPITT-Nr. 20135)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus EudraVigilance und der Literatur, einschließlich eines vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber aller sulfamethoxazol- und trimethoprimhaltigen Arzneimittel (Cotrimoxazol) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen die Nebenwirkung Kreislaufschock mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Im Zusammenhang mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim wurde über Fälle von Kreislaufschock berichtet, die häufig mit Fieber einhergingen und nicht auf eine Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen ansprachen, und zwar in den meisten Fällen bei immungeschwächten Patienten.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Mai 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab	20166	Sclerodermia circumscripta (Morphaea)
Dabigatran	20164	Milzruptur
Desogestrel; Etonogestrel	20167	Meningiom
Dinutuximab beta	20169	atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
Osimertinib	20172	Hepatitis-B-Reaktivierung
Polatuzumab vedotin	20171	Paravasation an der Infusionsstelle
Somatogon	20173	Lipoatrophie

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 05. bis 08. Mai 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab	20126	paradoxe Hidradenitis	Zulassungsinhaber adalimumab-haltiger Arzneimittel mit der Verpflichtung zur Einreichung von PSUR: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Chikungunya virus (CHIKV) 5nsP3-Stamm (lebend attenuiert)	20178	unerwünschte Ereignisse, die einen Krankenhaus-aufenthalt bei älteren Patientinnen und Patienten erfordern	Valneva Austria GmbH: Artikel 20-Verfahren gemäß Verordnung (EG) No 726/2004

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 April 2025 PRAC meeting. 5 May 2025, EMA/PRAC/111860/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-april-2025-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10. APRIL 2025

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. April 2025 Oxytetracyclinhydrochlorid, Hydrocortisonacetat, Polymyxin-B-Sulfat (Ohren-/Augentropfen/-Suspension/Salbe) – Hörstörungen sowie Störungen des Gleichgewichtsorgans (EPITT-Nr. 20120)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur, einschließlich des vom Zulassungsinhaber (Pfizer) vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass die Zulassungsinhaber von Oxytetracyclinhydrochlorid/Hydrocortisonacetat/Polymyxin-B-Sulfat-Ohrentropfen, Ohren-/Augentropfen oder Ohrensalbe, die für die Anwendung an der Ohrmuschel indiziert sind (BAUSCH + LOMB IRELAND LIMITED, FARMASIERRA LABORATORIOS S.L., PFIZER), innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um in den Produktinformationen auf das Risiko für Hörstörungen sowie Störungen des Gleichgewichtsorgans hinzuweisen und Hypakusis, Taubheit, Tinnitus sowie Schwindel als Nebenwirkung bei Anwendung von Ohrentropfen sowie Ohren-/Augentropfen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

In Fällen einer Trommelfellperforation wird die Anwendung der Arzneimittel nicht empfohlen, da die Gefahr einer Ototoxizität mit Cochlea- oder Vestibularschäden besteht. Es wurden über Fälle von Verstopfung des äußeren Gehörgangs aufgrund einer Ansammlung der Ohrentropfen und Ohren-/Augentropfen berichtet, die Hörstörungen oder Schwindel verursacht. Diese Beschwerden ließen sich im Allgemeinen lösen, indem der Gehörgang gespült oder die Arzneimittelrückstände entfernt wurden. Der Gehörgang sollte daher während der Behandlung frei von Exsudat, Cerumen oder Schmutz sein.

Regorafenib – Hyperammonämie, hyperammonämische Enzephalopathie (EPITT-Nr. 20147)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der Anmerkungen des Zulassungsinhaber stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von STIVARGA, (Bayer AG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko für hyperammonämische Enzephalopathie hinzuweisen und diese als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen. Im Zusammenhang mit Regorafenib wurden Fälle hyperammonämischer Enzephalopathie beobachtet, einschließlich tödlich verlaufender Fälle. Bei Patientinnen und Patienten, die ungeklärte Lethargie oder Veränderungen des Geisteszustands entwickeln, sollte die Ammoniakkonzentration gemessen und eine angemessene klinische Behandlung eingeleitet werden. Wenn eine hyperammonämische Enzephalopathie vorliegt, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Regorafenib dauerhaft abzusetzen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. April 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Brodalumab	20162	Pyoderma gangraenosum
Diazoxid	20163	nekrotisierende Enterokolitis bei Neugeborenen
Ibrutinib	20161	Husten

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. April 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Avelumab; Atezolizumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Retifanlimab; Tislelizumab; Toripalimab; Tremelimumab	20119	Sklerodermie, systemische Sklerodermie, Morphea	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Merck Sharp & Dohme B.V., AstraZeneca AB, Merck Europe B.V., Roche Registration GmbH, Re- generon Ireland Designated Activity Company (DAC), GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Beigene Ireland Limited, Incyte Biosciences Distribu- tion B.V., TMC Pharma (EU) Ltd: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Emtricitabin, Tenofovir Disoproxil	20121	Trigeminus- neuralgie	Gilead Sciences, Ireland UC: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Regorafenib	20123	nephrotisches Syndrom	Bayer AG: Aufnahme des nephro- tischen Syndroms als wichtiges potenzielles Risiko in PSUR

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 10–13 March 2025 PRAC meeting. 7 April 2025, EMA/PRAC/78750/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-10-13-march-2025-meeting_en.pdf

PRAC-SITZUNG VOM 10. BIS 13. März 2025

Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. März 2025 Tegafur, Gimeracil, Oteracil – Hyperammonämie (EPITT Nr. 20115)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance und der Literatur, einschließlich des vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Reviews, und auch des biologisch plausiblen Mechanismus stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Teysuno (Nordic Group B.V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko Hyperammonämie hinzuweisen und dieses als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „selten/sehr selten“ zu ergänzen.

Der PRAC stimmte in seiner Sitzung überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Teysuno und Hyperammonämie zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Da sich eine Hyperammonämie zu einer hyperammonämischen Enzephalopathie verschlimmern kann, einer schwerwiegenden Erkrankung, die eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung erfordert, sollen die entsprechenden Abschnitte der Fach- sowie der Gebrauchsinformation aktualisiert werden. Auf der Grundlage des einen identifizierten Falls aus einer klinischen Studie (1/1.800) wird die Häufigkeitsangabe „selten“ vorgeschlagen.

Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. März 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal
Binimetinib; Cobimetinib; Dabrafenib; Encorafenib; Trametinib; Vemurafenib	20160	tattooassoziierte Hautreaktionen
Leflunomid	20155	Lungenrundherd

Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 10. bis 13. März 2025

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Canagliflozin; Canagliflozin, Metformin; Dapagliflozin; Dapagliflozin, Metformin; Empagliflozin; Empagliflozin, Linagliptin; Empagliflozin, Metformin; Ertugliflozin; Ertugliflozin, Metformin; Ertugliflozin, Sitagliptin; Saxagliptin, Dapagliflozin	20111	Sarkopenie	Zulassungsinhaber cana-, dapa-, empa- und ertugliflozinhaltiger Arzneimittel: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Ixekizumab	20124	demyelinisierende Erkrankungen	Eli Lilly and Co (Ireland) Limited: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 02–05 June 2025. 02 June 2025, EMA/PRAC/168514/2025; www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-2-5-june-2025_en.pdf

Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 02. bis 05.06.2025 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System und/oder anderen Quellen)	
Epcoritamab (EPITT 20174)	Hypogammaglobulinämie
Varizellen-Lebendimpfstoff (EPITT 20180)	neuer Aspekt des bekannten Enzephalitisrisikos
laufende Signalverfahren	
Axicabtagene ciloleucel; Brexucabtagene autoleucel; Ciltacabtagene autoleucel; Idecabtagene vicleucel; Lisocabtagene maraleucel; Tisagenlecleucel (EPITT 20133)	immunvermittelte Enterokolitis/ immuneffektorzellassozierte Enteritis mit CAR-T-Zellprodukten
Brodalumab (EPITT 20162)	Pyoderma gangraenosum
Enzalutamid (EPITT 20134)	Interferenzen bei Labortests, mit falsch erhöhten Digoxin-Plasmaspiegeln unter Enzalutamid
Omalizumab (EPITT 20128)	Hörverlust
Vortioxetin (EPITT 20152)	Halluzinationen, die nicht mit dem serotoninen Syndrom zusammenhängen
Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen	
Telmisartan/Hydrochlorothiazid	Aktualisierung Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation, um neue Sicherheitsinformationen bzgl. des intestinalen Angioödems hinzuzufügen; entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage Aktualisierung Abschnitte 4.2, 4.3 (Anurie), 4.4 (Hyponatriämie), 4.5 (jodhaltige Kontrastmittel), 4.6 (Fertilität), 4.7 (Synkope, Schwindel), 4.8 (kombinierte Tabelle der Nebenwirkungen) und 5.2 (Nierenfunktionsstörungen) der Fachinformation (Anpassung an die Referenzinformationen für beide Wirkstoffe); entsprechende Aktualisierung der Packungsbeilage

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2–5 June 2025, 6 June 2025; www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-june-2025

Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

Semaglutid: nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Augenerkrankung NAION eine sehr seltene Nebenwirkung von semaglutidhaltigen Arzneimitteln ist. Die Behandlung mit diesem Wirkstoff sollte beim Auftreten von NAION abgebrochen werden.

Der PRAC hat seine Überprüfung von semaglutidhaltigen Arzneimitteln abgeschlossen. Diese Überprüfung erfolgte, nachdem Bedenken hinsichtlich eines möglichen erhöhten Risikos für die Entwicklung einer nichtarteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION), einer Augenerkrankung, die zum Verlust des Sehvermögens führen kann, aufgekommen waren. Semaglutid, ein GLP-1-Rezeptor-Agonist, wird zur Behandlung von Diabetes und Adipositas eingesetzt (Ozempic, Rybelsus und Wegovy).

Nach Prüfung aller verfügbaren Daten über das Auftreten von NAION im Zusammenhang mit einer Therapie mit Semaglutid hat der PRAC empfohlen, die Produktinformationen von semaglutidhaltigen Arzneimitteln zu aktualisieren, um NAION als eine Nebenwirkung mit der Häufigkeit „sehr selten“ zu ergänzen. Diese Nebenwirkung kann bis zu 1 von 10.000 behandelten Patienten oder Patientinnen betreffen. Wenn Patientinnen oder Patienten während der Behandlung mit Semaglutid einen plötzlichen Sehverlust oder eine rasche Verschlechterung des Sehvermögens bemerken, sollten sie sich unverzüglich an ihre Ärztin oder ihren Arzt wenden. Wenn eine NAION bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Semaglutid abgebrochen werden.

PRAC ÜBERPRÜFT ENZEPHALITIS-RISIKO BEI VARICELLA-IMPfstOFFEN

Der PRAC überprüft das bekannte Risiko einer Enzephalitis bei den beiden Varizellen(Windpocken)-Impfstoffen Varilrix und Varivax nach einem Bericht über einen tödlichen Ausgang nach der Impfung mit Varilrix.

Varilrix und Varivax sind für die Impfung von Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von zwölf Monaten und in bestimmten Bevölkerungsgruppen ab einem Alter von neun Monaten gegen Windpocken zugelassen. Sie enthalten abgeschwächte Varizella-Viren.

Varizellen werden durch das Varizella-Zoster-Virus verursacht, das auch die Gürtelrose (Herpes zoster) verursacht. Varizellen betreffen vor allem Kinder im Alter von zwei bis acht Jahren, wobei die Krankheit in der Regel mild verläuft und sich die Kinder schnell wieder erholen. Mögliche Komplikationen sind bakterielle Infektionen der Haut oder des Blutes, eine Lungenentzündung und eine Gehirnentzündung (Enzephalitis). Eine Enzephalitis kann auch andere Ursachen haben. Auch wenn die meisten Enzephalitispatientinnen und -patienten genesen, kann die Erkrankung lebensbedrohlich sein.

Die Überprüfung wurde vom PRAC veranlasst, nachdem in Polen über einen Fall berichtet wurde, bei dem ein Kind wenige Tage nach der Verabreichung des Varilrix-Impfstoffs eine Enzephalitis entwickelte. Das Mädchen starb einige Tage später an den Folgen der Enzephalitis. Als Vorsichtsmaßnahme hat die polnische Arzneimittelbehörde den Vertrieb von Impfstoffen aus der betroffenen Charge ausgesetzt.

Die Varizellen-Impfstoffe sind in der EU weit verbreitet. Enzephalitis wird in ihren Produktinformationen als Nebenwirkung aufgeführt, beruhend auf wenigen Berichten aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen. Der PRAC wird alle verfügbaren Daten auswerten, um zu entscheiden, ob regulatorische Maßnahmen erforderlich sind. Während dieser Untersuchung können die Impfstoffe weiterhin in Übereinstimmung mit der zugelassenen Produktinformation verwendet werden.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 07. bis 10. April, 05. bis 08. Mai und 02. bis 05. Juni 2025 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA:
www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

17.06.2025 OXCARBAZEPIN: RISIKO FÜR ZU KLEINE NEUGEBORENE BEZOGEN AUF IHR GESTATIONSALTER

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Fachliteratur zum erhöhten Risiko für zu kleine Neugeborene bezogen auf ihr Gestationsalter hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Oxcarbazepin und dem erhöhten Risiko für zu kleine Neugeborene bezogen auf ihr Gestationsalter zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Oxcarbazepin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)**16.06.2025 ABSCHLUSS HARMONISIERUNG VON SCHULUNGSMATERIAL ZU ARZNEIMITTELN MIT DEM WIRKSTOFF ICODEXTRIN**

Mit Veröffentlichung vom 15.01.2025 hatten wir an dieser Stelle darüber informiert, dass harmonisiertes Schulungsmaterial zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Icodextrin erstellt wird. Wir empfehlen nun die Übernahme des harmonisierten Schulungsmaterials. Die Übernahme kann ab sofort nach dem Standardverfahren unter Beifügung eines arzneimittelbezogenen Kommunikationsplans auf der Grundlage des hier bereitgestellten harmonisierten Kommunikationsplans beantragt werden. Die editierbaren PDF-Dateien des harmonisierten Schulungsmaterials sind bereits im Register Schulungsmaterial veröffentlicht.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)**11.06.2025 ANASTROZOL: TROCKENES AUGE, TENDINITIS UND SEHNENRISS, EINGESCHRÄNKTES ERINNERUNGSVERMÖGEN, LICHENOIDE AUSSCHLÄGE**

Angesichts der verfügbaren Daten zu trockenem Auge aus der Literatur, Spontanmeldungen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Anastrozol und trockenem Auge zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Tendinitis und Sehnenrissen aus der Literatur, Spontanmeldungen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, einer positiven Dechallenge- und/oder Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Anastrozol und Tendinitis und Sehnenriss zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Angesichts der verfügbaren Daten zu eingeschränktem Erinnerungsvermögen aus der Literatur, Spontanmeldungen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, einer positiven Dechallenge- und/oder Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Anastrozol und eingeschränktem Erinnerungsvermögen zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Angesichts der verfügbaren Daten zu lichenoidem Ausschlag aus der Literatur, der Spontanmeldungen, die in einigen Fällen in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, einer positiven Dechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Anastrozol und lichenoiden Ausschlägen zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Anastrozol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)**05.06.2025 ERGEBNISPROTOKOLL DER 96. ROUTINESITZUNG NACH § 63 AMG AM 25. MÄRZ 2025 (AUSZÜGE)**

TOP 2: Diskussion über Sachstandsberichte über eingegangene Meldungen zu Nebenwirkungen und zu Medikationsfehlern

TOP 3: Information zu Risikobewertungen

Das BfArM berichtet über das Risikobewertungsverfahren zu finasterid-, dutasterid- und metamilolhaltigen Arzneimitteln, zu Ocaliva und Oxbryta.

TOP 5: Fälschungen von Arzneimitteln

PEI und BfArM stellen die Fälle von Arzneimittelfälschungen und Arzneimitteldiebstählen aus ihren Zuständigkeitsbereichen vor, die seit der letzten Routinesitzung bekannt geworden sind.

TOP 6: Verschiedenes

Das BfArM präsentiert Informationen zum Risiko des Missbrauchs von ketamin- und esketaminhaltigen Arzneimitteln.

[LINK](#)
[ZUM BEITRAG](#)

AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

27

03.06.2025 MYSIMBA: POTENZIELLES LANGFRISTIGES KARDIOVASKULÄRES RISIKO

Mysimba befindet sich derzeit in Deutschland nicht im Verkehr.

Die EMA hat die Überprüfung von Mysimba beendet, einem Arzneimittel zum Gewichtsmanagement. Der Nutzen überwiegt weiterhin die Risiken, wobei neue Maßnahmen zur Risikominimierung und weitere Informationen zum langfristigen kardiovaskulären Risiko bereitgestellt werden müssen.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)**03.06.2025 WIRKSTOFFKOMBINATION MAGNESIUMSULFAT/NATRIUMSULFAT/KALIUMSULFAT**

In Anbetracht der verfügbaren Daten über das Risiko von Arrhythmien aus Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang mit der Zeit bis zum Auftreten (TTO) von einem Tag aufweisen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Magnesiumsulfat/Natriumsulfat/Kaliumsulfat und Arrhythmien zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Magnesiumsulfat/Natriumsulfat/Kaliumsulfat enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)**23.05.2025 IPIDACRIN: ÜBERPRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT IN DEN ZUGELASSENEN INDIKATIONEN**

Die Überprüfung bewertet die Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen und die Sicherheit für die Leber. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat mit einer Überprüfung ipidacrinhaltiger Arzneimittel begonnen. Diese Arzneimittel sind in mehreren EU-Mitgliedstaaten im Rahmen nationaler Verfahren zugelassen worden und werden zur Behandlung verschiedener Erkrankungen des Nervensystems bei Erwachsenen eingesetzt.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)**23.05.2025 AZITHROMYCIN: NEUBEWERTUNG DES NUTZENS UND DER RISIKEN**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hat mehrere Änderungen im Hinblick auf die Anwendung des Antibiotikums Azithromycin in der EU empfohlen, einschließlich der Streichung bestimmter Anwendungsgebiete. Ziel dieser Empfehlungen ist es, den Einsatz dieses häufig angewendeten Antibiotikums zu verbessern und die Entwicklung antimikrobieller Resistenzen, d.h. die Fähigkeit von Mikroorganismen, gegenüber antimikrobiellen Wirkstoffen unempfindlich zu werden, zu minimieren.

Weitere Informationen auf Seite 13.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)**22.05.2025 IXCHIQ (CHIKUNGUNYA-IMPfstoff)**

Valneva informiert in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Paul-Ehrlich-Institut) während der Durchführung einer EU-Überprüfung über Folgendes:

Bis zum 02. Mai 2025 wurden weltweit 17 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Personen im Alter von 62 bis 89 Jahren nach der Impfung mit IxchIQ gemeldet. Bis eine gründliche Bewertung aller verfügbaren Daten vorliegt, darf als vorübergehende Maßnahme IxchIQ nicht bei Erwachsenen ab 65 Jahren angewendet werden.

IxchIQ kann weiterhin bei Personen im Alter von 12 bis 64 Jahren gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden. Angehörige der Gesundheitsberufe werden darauf hingewiesen, dass IxchIQ bei Personen mit Immunschwäche oder Immunsuppression aufgrund einer Erkrankung oder medikamentösen Therapie unabhängig vom Alter kontraindiziert ist.

Weitere Informationen auf Seite 24.

[LINK](#)[ZUM BEITRAG](#)



AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

21.05.2025 BUSULFAN: PULMONALE HYPERTONIE

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus der Literatur und Spontanmeldungen zu pulmonaler Hypertonie, die in neun Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang umfassen, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Busulfan und pulmonaler Hypertonie zumindest eine vertretbare Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Busulfan enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

21.05.2025 NAPHAZOLIN, NAPHAZOLIN/ZINKSULFAT: PRIMÄRE TRANSPLANTATDYSFUNKTION NACH EINER HERZTRANSPLANTATION

Angesichts von in der Literatur verfügbaren Daten zu schweren kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Nebenwirkungen, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Naphazolin, Naphazolin/Zinksulfat und schweren kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen bei übermäßigem Gebrauch von Naphazolin zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Naphazolin, Naphazolin/Zinksulfat enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

20.05.2025 INFORMATIONSSCHREIBEN ZU TOXOGONIN (OBIDOXIMCHLORID) 250 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG: ÄNDERUNG DER LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Die Firma SERB SA und der deutsche Mitvertreiber Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG informieren über eine Änderung der Lagerungsbedingungen von Toxogonin. Die Injektionslösung soll bei einer Temperatur unter 25 °C gelagert werden.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

13.05.2025 REGORAFENIB: HYPERAMMONÄMIE, HYPERAMMONÄMISCHE ENZEPHALOPATHIE

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, der Literatur und der Anmerkungen des Zulassungsinhabers stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von STIVARGA, (Bayer AG) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko für hyperammonämische Enzephalopathie hinzuweisen und diese als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ zu ergänzen.

Im Zusammenhang mit Regorafenib wurden Fälle hyperammonämischer Enzephalopathie beobachtet, einschließlich tödlich verlaufender Fälle. Bei Patientinnen und Patienten, die ungeklärte Lethargie oder Veränderungen des Geisteszustands entwickeln, sollte die Ammoniakkonzentration gemessen und eine angemessene klinische Behandlung eingeleitet werden. Wenn eine hyperammonämische Enzephalopathie vorliegt, sollte erwogen werden, die Behandlung mit Regorafenib dauerhaft abzusetzen.

[LINK](#)

[ZUM BEITRAG](#)

Mehr zu Risikoinformationen sowie aktuelle Veröffentlichungen aus dem Bundesanzeiger finden Sie auf den Seiten zu Risikoinformationen der beiden Bundesinstitute:

BfArM: www.bfarm.de --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: www.pei.de/rhb