

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 2 | Juni 2026

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Transparenz schafft Vertrauen – Impfstoffe im Fokus 03

Antibiotikaresistenzen entgegenwirken: europäisches Verfahren zur Neubewertung von Azithromycin 04

Colecalciferol (Vitamin D3) und Fluorid als Tabletten: Aspirationsrisiko und Maßnahmen zur sicheren Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern 09

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen (außer COVID-19-Impfstoffe) aus den Jahren 2024 und 2025 14

## PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2026 22

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 23

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 32

### 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](mailto:Christian.Behles@bfarm.de)

Dr. Corinna Volz-Zang,  
Medien- und Öffentlichkeitsarbeit PEI  
Tel.: +49-(0)6103-77-1030  
E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto: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 PDF-Version.

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.htm](http://www.bfarm.de/DE/Aktuelles/Publikationen/Bulletin/Online-Abo/_node.htm)

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

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 Landesorganisationen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – AkdÄ: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), Arzneimittelkommission Zahnärzte – AKZ: [www.bzaek.de](http://www.bzaek.de) bzw. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker – AMK: [www.arzneimittelkommission.de](http://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/meldeformular-nebenwirkung](http://www.bfarm.de/meldeformular-nebenwirkung) [www.pei.de/meldeformulare-human](http://www.pei.de/meldeformulare-human)

## // Transparenz schafft Vertrauen – Impfstoffe im Fokus //

Das Vertrauen in Impfstoffe beruht maßgeblich auf Transparenz. Eine zentrale Voraussetzung dafür ist die kontinuierliche und nachvollziehbare Überwachung ihrer Sicherheit.

In Deutschland ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel zuständig und übernimmt damit auch eine zentrale Rolle in der Pharmakovigilanz der Impfstoffe. Die Bewertung der Sicherheit stützt sich nicht allein auf die Daten klinischer Studien im Zulassungsprozess. Ebenso entscheidend ist die fortlaufende Überwachung nach der Zulassung, insbesondere auf Basis von Spontanmeldungen zu Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen.

Die in diesem Bulletin vorgestellte Auswertung der in den Jahren 2024 und 2025 gemeldeten Verdachtsfälle – mit Ausnahme der COVID-19-Impfstoffe – unterstreicht die Bedeutung dieses kontinuierlichen Risikomonitorings. Eine gesonderte Analyse zu COVID-19-Impfstoffen wird in einer der kommenden Ausgaben folgen.

Die Auswertung zeigt ein konsistentes Bild: Die überwiegende Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen ist mild und erwartbar. Dazu zählen lokale Reaktionen wie Rötung oder Schwellung an der Einstichstelle sowie Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder Kopf- und Gliederschmerzen. Schwere Nebenwirkungen bleiben selten.

Pharmakovigilanz ist eine gemeinsame Aufgabe. Sie lebt vom Engagement vieler Akteure: von Behörden ebenso wie von Herstellern, Ärztinnen und Ärzten, Apotheken und nicht zuletzt der Bevölkerung. Jede Meldung trägt dazu bei, mögliche Risiken frühzeitig zu erkennen und das Sicherheitsprofil von Arzneimitteln weiter zu präzisieren. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können regulatorische Maßnahmen wie beispielsweise Anpassungen von Fach- und Gebrauchsinformationen oder Änderungen der Indikation nach sich ziehen.

Das Bulletin zur Arzneimittelsicherheit leistet hierzu einen wichtigen Beitrag. Es schafft Transparenz, informiert über aktuelle Erkenntnisse und über neue Entwicklungen in der Pharmakovigilanz. Gemeinsam tragen das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) dazu bei, die Sicherheit von Arzneimitteln verständlich darzustellen und das Vertrauen in die Überwachungssysteme zu stärken.

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

## // Antibiotikaresistenzen entgegenwirken: europäisches Verfahren zur Neubewertung von Azithromycin //

M. FÜRST-WILMES

F. BRANDT

E. PANTKE

N. LILIENTHAL

(BfArM)

**Im Rahmen des Artikel-31-Verfahrens von systemischen azithromycinhaltigen Produkten wurden die Fach- und Gebrauchsinformationen für orale und intravenöse Darreichungsformen überarbeitet. Die zugelassenen Indikationen wurden präzisiert und die Dosierungsempfehlungen – insbesondere für Kinder – vereinheitlicht. Insgesamt sollen die Aktualisierungen in den Produktinformationen klarere Anweisungen für die Anwendung von Azithromycin geben und eine bewusstere Verschreibung fördern, um das Risiko einer zunehmenden Resistenzentwicklung zu verringern.**

### HINTERGRUND

Die sachgerechte Anwendung von Antibiotika ist entscheidend, um der Entwicklung von bakteriellen Resistenzen entgegenzuwirken. Eine besondere Rolle spielen hierbei „ältere“ national zugelassene Antibiotika, deren Produktinformationstexte den neuesten Erkenntnisstand zur Wirksamkeit und Resistenzentwicklung oft nicht ausreichend widerspiegeln.

Das BfArM setzt sich deshalb aktiv dafür ein, die Zulassungen wichtiger „älterer“ Antibiotika zu überprüfen und die Angaben zu Indikationen und Dosierung anhand aktueller Evidenz neu zu bewerten und EU-weit zu harmonisieren. Dies erfolgt im Rahmen von Verfahren nach Artikel 30 oder Artikel 31 der EU-Richtlinie 2001/83/EG:

- Artikel-30-Verfahren (Harmonisation referral) betrifft **ein Produkt** mit einer oder mehreren nationalen Vollzulassungen (nach Artikel 8<sup>3</sup>)
- Artikel-31-Verfahren (Union interest referral) umfasst **alle oder einen Teil** der Arzneimittel mit einem bestimmten Wirkstoff

Da Originatorprodukte „älterer“ Antibiotika häufig nicht mehr in der EU vermarktet werden, ist eine Neubewertung und Harmonisierung in diesen Fällen nur über ein Artikel-31-Verfahren möglich.

Eine entsprechende Übersicht über die bereits über ein europäisches Verfahren bewerteten Antibiotika ist in Tabelle 1, Seite 5, dargestellt. Eine Besonderheit stellt das Artikel-31-Verfahren zu Fluorchinolonen/Chinolonen dar, bei dem aufgrund seltener, aber langanhaltender und möglicherweise irreversibler Nebenwirkungen erhebliche Einschränkungen der Indikationen vorgenommen wurden. In den übrigen Verfahren stand hingegen primär die Überprüfung der Wirksamkeit – insbesondere im Kontext der Entwicklung von Resistenzen – im Fokus.

Das vom BfArM im Jahr 2023 initiierte und anschließend federführend bearbeitete Artikel-31-Verfahren zur Bewertung von systemischen azithromycinhaltigen Arzneimitteln wurde im September 2025 abgeschlossen.

**Tabelle 1: Liste der in der EU zugelassenen Antibiotika, die über ein Artikel-30- oder Artikel-31-Verfahren neu bewertet wurden**

Artikel-30-Verfahren (Harmonisation referral)		
Jahr	Wirkstoff (Produktname)	Verfahrensnummer
2008	Ceftriaxon (Rocephin)	EMEA/H/A-30/1302
2009	Amoxicillin-Clavulansäure (Augmentin)	CHMP/97898/2009
2009	Meropenem (Meronem)	EMEA/H/A-30/1003
2011	Ceftazidim (Fortum)	EMEA/H/A-30/001006
2011	Imipenem/Cilastatin (Tienam)	EMEA/H/A-30/001187
2011	Piperacillin/Taxobactam (Tazocin)	EMEA/H/A-30/001149
2012	Cefuroximaxetil (Zinnat)	EMEA/H/A-30/1157
2012	Cefuroxim (Zinacef)	EMEA/H/A-30/1158
2012	Levofloxacin (Tavanic)	EMEA/H/A-30/1262
2013	Teicoplanin (Targocid)	EMEA/H/A-30/1301
2014	Ceftriaxon (Rocephin)	EMEA/H/A-30/1302
2015	Amoxicillin (Amoxil)	EMEA/H/A-30/1372
Artikel-31-Verfahren (Union interest referral)		
Jahr	Arzneimittel	Verfahrensnummer
2014	polymyxinhaltige Produkte	EMEA/H/A-31/1383
2017	vancomycinhaltige Produkte	EMEA/H/A-31/1440
2019	fluoroquinolon- und quinolonhaltige Produkte*	EMEA/H/A-31/1452
2020	fosfomycinhaltige Produkte	EMEA/H/A-31/1476
2025	azithromycinhaltige Produkte	EMEA/H/A-31/1532

\*wurde aus Sicherheitsgründen neu bewertet

### DAS ANTIBIOTIKUM AZITHROMYCIN

Azithromycin ist ein Makrolidantibiotikum, das die bakterielle Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms inhibiert. Es besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegen zahlreiche Gram-positive und Gram-negative Bakterien einschließlich intrazellulären Erregern wie *Chlamydia trachomatis*.

Systemische azithromycinhaltige Arzneimittel sind in Deutschland und der EU seit mehr als 30 Jahren für eine Vielzahl von Indikationen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von sechs Monaten zugelassen. Die Bedeutung für die öffentliche Gesundheit wird auch dadurch unterstrichen, dass Azithromycin in der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgeführt wird.<sup>1,2</sup>

Gleichzeitig stuft die WHO Azithromycin als Antibiotikum mit erhöhtem Risiko für eine Resistenzentwicklung ein und ordnet es der sogenannten „Watch“-Kategorie der WHO-AWaRe-Klassifikation zu.<sup>3</sup> Arzneimittel dieser Kategorie sollten besonders zurückhaltend eingesetzt und die Anwendung eng überwacht werden.

Aktuelle Verbrauchsdaten aus Deutschland und der EU zeigen jedoch weiterhin eine vergleichsweise hohe Anwendung von Azithromycin<sup>4-6</sup>, die im Widerspruch zu den Empfehlungen für Antibiotika der WHO-Watch-Kategorie steht. Parallel dazu wird eine zunehmende Resistenzentwicklung relevanter Erreger, z. B. *Streptococcus pneumoniae*, gegenüber Makrolidantibiotika wie Azithromycin beobachtet.<sup>7</sup> Vor diesem Hintergrund initiierte das BfArM die EU-weite Neubewertung von systemischen azithromycinhaltigen Arzneimitteln.

### NEUBEWERTUNG UND ÄNDERUNGEN IN DER PRODUKTINFORMATION

Die umfassende Neubewertung erfolgte auf Basis aller verfügbaren Daten, einschließlich der Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit, Resistenzdaten von relevanten Krankheitserregern sowie des Risikos einer Entwicklung von Resistenzen. Zusätzlich wurden Empfehlungen aus aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien berücksichtigt.

Das Ergebnis dieses Verfahrens ist eine EU-weite Harmonisierung der Fach- und Gebrauchsinformation, die sowohl die oralen (feste und flüssige) als auch die intravenösen Darreichungsformen betreffen. Dabei wurden die zugelassenen Indikationen mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen in Einklang gebracht und spezifischer und präziser formuliert (Tabelle 2, Seite 7). So wurde z. B. die Indikation „Infektion der oberen Atemwege“ zu „Streptokokken-Tonsillopharyngitis“ und „akute bakterielle Sinusitis“ sowie „Infektionen der unteren Atemwege“ zu „ambulant erworbene Pneumonie“ und „akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis“ umformuliert. Für drei Indikationen, die bisher nicht in Deutschland zugelassen waren, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ bewertet, sodass ein Einsatz von Azithromycin in diesen Fällen nicht länger empfohlen wird (Tabelle 2).

Darüber hinaus wurden die Dosierungsempfehlungen, insbesondere für die Kinderformulierungen, und die sicherheitsrelevanten Abschnitte für alle azithromycinhaltigen Präparate aktualisiert und vereinheitlicht.

Zusätzlich wurde, im Einklang mit der WHO-AWaRe-Klassifikation, in Abschnitt 4.4 der Fachinformation der folgende Warnhinweis zur Resistenzentwicklung aufgenommen:

*Aufgrund der langanhaltenden und nach Ende der Behandlung abnehmenden Azithromycin-Konzentrationen im Plasma und in den Geweben könnte Azithromycin die Entwicklung von Resistenzen begünstigen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Behandlung mit Azithromycin sollte nur dann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzprävalenz eingeleitet werden, wenn bevorzugte Therapieschemata nicht angezeigt sind.*

Dieser Warnhinweis soll verdeutlichen, dass Azithromycin trotz seiner kurzen Anwendungsdauer und seines günstigen Sicherheitsprofils nur dann angewendet werden sollte, wenn andere bevorzugte Behandlungsregime nicht in Frage kommen (z. B. aufgrund von Überempfindlichkeit gegenüber Beta-Laktam-Antibiotika oder vorhandenen Resistenzen).

**Tabelle 2: Änderungen der Indikationen in Abschnitt 4.1 der Fachinformation von azithromycinhaltigen Arzneimitteln für die systemische Anwendung**

	Ursprüngliche Indikation*	Überarbeitete Indikation
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen der oberen Atemwege, inklusive Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Streptokokken-Tonsillopharyngitis</li> <li>• akute bakterielle Sinusitis</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen der unteren Atemwege, inklusive Bronchitis und leichte bis mittelschwere Pneumonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ambulant erworbene Pneumonie (CAP)</li> <li>• erwachsene Patientinnen und Patienten mit akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Otitis media</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute bakterielle Otitis media</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leichte bis mittelschwere Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, wie z. B. Folliculitis, Cellulitis, Erysipelas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI)</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unkomplizierte Genitalinfektionen durch <i>Chlamydia trachomatis</i> oder <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (nicht multiresistente Stämme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urethritis und Zervizitis, verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• Urethritis und Zervizitis, verursacht durch <i>Neisseria gonorrhoeae</i> in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. Ceftriaxon)</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema migrans (erstes Symptom einer Lyme-Borreliose)**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema migrans (lokalisierte Lyme-Borreliose im Frühstadium)</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chancroid/weicher Schanker verursacht durch <i>Haemophilus ducreyi</i> in Männern**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcus molle</li> </ul>
U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Prostatitis verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i>**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Prostatitis verursacht durch <i>Chlamydia trachomatis</i></li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• entzündliche Beckenerkrankung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsene Patientinnen und Patienten mit entzündlicher Beckenerkrankung in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum / anderen geeigneten Antibiotika (z. B. Metronidazol)</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen des Zahn- und Kieferbereiches**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parodontale Abszesse und Parodontitis</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Rifabutin zur Prophylaxe gegen Infektionen durch <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> (MAI) bei HIV-Patientinnen und -Patienten im fortgeschrittenen Stadium (CD4-Zellzahl <math>\leq 75</math> Zellen/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxe einer <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex(MAC)-Infektion bei HIV-infizierten Personen mit geschwächtem Immunsystem.</li> </ul>
Ä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung einer disseminierten Infektion mit dem <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disseminierte <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex(DMAC)-Infektion bei Personen mit fortgeschrittener HIV-Infektion, in Kombination mit Ethambutol</li> </ul>
L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von (mittelschwerer) Akne vulgaris**</li> </ul>	—
L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch <i>Helicobacter pylori</i> verursachte gastroduodenale Infektionen**</li> </ul>	—
L	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbeugung von Exazerbationen von eosinophilem und nicht eosinophilem Asthma**</li> </ul>	—

\*Formulierung für die meisten zugelassenen Produkte; der exakte Wortlaut kann sich für bestimmte Produkte etwas unterscheiden

\*\* in Deutschland nicht zugelassene Indikation

Ä: Indikation geändert

L: Indikation gestrichen

U: Indikation unverändert

## REFERENZEN

1. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24<sup>th</sup> list, 2023; [www.who.int/publications/i/item/B09474](http://www.who.int/publications/i/item/B09474)
2. WHO Model Lists of Essential Medicines for Children – 9<sup>th</sup> list, 2023; [www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.03)
3. World Health Organization: AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. 2023; [www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04)
4. DARWIN EU® DUS of Antibiotics in the 'Watch' category of the WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. 2024; <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3659>
5. Robert Koch-Institut: AVS – Antiinfektiva-Report-zeitlicher Verlauf; [amr.rki.de/Content/Datenbank/AVS/HospitalComparisonTime.aspx](http://amr.rki.de/Content/Datenbank/AVS/HospitalComparisonTime.aspx)
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2023. 2024
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2023. 2024

## FAZIT

Insgesamt zielen die Aktualisierungen in der Fach- und Gebrauchsinformation darauf ab, klarere Anweisungen für die Anwendung von Azithromycin zu geben und ein in rationales Verschreibungsverhalten zu unterstützen. Dadurch soll eine unnötige Anwendung von Antibiotika reduziert und das Risiko einer zunehmenden Resistenzentwicklung verringert werden. Die meisten bakteriellen Infektionskrankheiten werden mit Antibiotika behandelt, die schon lange zugelassen sind. Eine sach- und leitliniengerechte sowie verantwortungsvolle Anwendung dieser „älteren“ Antibiotika ist entscheidend, um ihre Wirksamkeit möglichst langfristig zu erhalten.

## // Colecalciferol (Vitamin D3) und Fluorid als Tabletten: Aspirationsrisiko und Maßnahmen zur sicheren Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern //

N. WELTER  
T. GRÜGER  
K. STEPHAN  
(BfArM)

**Die Gabe von Vitamin D zur Rachitisprophylaxe sowie die Anwendung von Fluorid zur Kariesprophylaxe sind etablierte Maßnahmen der präventiven medizinischen Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern. Sie beruhen auf fachlichen Empfehlungen und entsprechen dem aktuellen medizinischen Kenntnisstand zur Prävention von Vitamin-D-Mangelzuständen und frühkindlicher Karies.<sup>1,2</sup> Vor dem Hintergrund der Anwendung entsprechender Arzneimittel bei Säuglingen und Kleinkindern kommt der korrekten Zubereitung und Verabreichung besondere Bedeutung zu. Insbesondere bei der Anwendung von Tabletten können Abweichungen von der vorgesehenen Zubereitung die sichere Anwendung beeinträchtigen und zu Risiken durch nicht vollständig zerfallene Bestandteile führen.**

### HINTERGRUND

Ein gemeldeter Todesfall eines Säuglings im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels zur Rachitis- und Kariesprophylaxe mit Colecalciferol und Fluorid in Tablettenform gab Anlass, die Anwendungssicherheit entsprechender Arzneimittel vertieft zu bewerten. Auf Grundlage dieses Einzelfalls hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im März 2026 eine Risikoinformation zur sicheren Anwendung entsprechender Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern veröffentlicht.<sup>3</sup>

In der zugrunde liegenden Meldung wurde der Verdacht auf eine Fremdkörperaspiration im Zusammenhang mit einer vermutlich nicht vollständig zerfallenen Tablette beschrieben. Ein kausaler Zusammenhang mit der Tablette konnte nicht abschließend belegt, kann jedoch als wahrscheinlich eingeschätzt werden.

Zur Vermeidung möglicher Komplikationen hat das BfArM darauf hingewiesen, dass Tabletten mit Colecalciferol, allein oder in Kombination mit Fluorid, bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in unauflösender Form verabreicht werden dürfen. Vor der Anwendung ist sicherzustellen, dass die Tablette vollständig zerfallen ist. Dabei ist zu beachten, dass das Auflösen bzw. der Zerfall ausschließlich in den in der Fach- bzw. Gebrauchsinformation angegebenen Flüssigkeiten erfolgen darf. Hinweise aus weiteren Fallmeldungen legen nahe, dass Abweichungen hiervon den vorgesehenen Zerfall beeinträchtigen können.

### BEDEUTUNG DER RACHITIS- UND KARIESPAPHYLAXE

Die Prophylaxe von Rachitis durch die Gabe von Vitamin D sowie Maßnahmen der Kariesprophylaxe einschließlich der Anwendung von Fluorid sind etablierte und wesentliche Bestandteile der präventiven Versorgung im Säuglings- und Kleinkindalter. Sie fördern die Knochenmineralisation und beugen frühkindlichen Zahnschäden vor.<sup>1,2</sup>

Im Säuglingsalter besteht bei gleichzeitig begrenzter endogener Synthese ein erhöhter Vitamin-D-Bedarf; ohne adäquate Supplementation existiert ein Risiko für Störungen der Knochenmineralisation.<sup>1</sup> Die Anwendung von Fluorid ergänzt diese Maßnahmen zur Kariesprävention.

Die Vitamin-D- sowie Fluoridsupplementierung zur Rachitis- und Kariesprophylaxe basiert in Deutschland auf Empfehlungen der zuständigen Fachgesellschaften bzw. Fachgruppen, u. a. der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V.<sup>1</sup> und des bundesweiten Netzwerks Gesund ins Leben<sup>2</sup>. Zur Rachitisprophylaxe wird im Säuglingsalter eine tägliche Gabe von Vitamin D empfohlen.

### ZUGELASSENE ARZNEIMITTEL UND ANWENDUNGSPRAXIS

In Deutschland basieren die zugelassenen Arzneimittel auf Colecalciferol (Vitamin D3), während in manchen anderen EU Mitgliedstaaten auch Ergocalciferol (Vitamin D2) verfügbar ist. Nach der Leitlinie „Vitamin-D-Mangel-Rachitis“ der AWMF beträgt die empfohlene Prophylaxe im ersten Lebensjahr mindestens 500 I.E. Colecalciferol täglich.<sup>1</sup> Die Gabe beginnt in der Regel in den ersten Lebenswochen. In der Versorgungspraxis erfolgt die Anwendung häufig in Kombination mit Fluorid.

Für die Umsetzung der Prophylaxe stehen unterschiedliche Darreichungsformen zur Verfügung.

**Tabelle 1: Zugelassene Arzneimittel zur Rachitis- bzw. kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland**

(Stand Mai 2026 – ohne parallelimportierte Arzneimittel)

Wirkstoff/ Kombination	Darreichungsform	Handelsname(n)	Zulassungsinhaber
<b>Colecalciferol + Fluorid</b>	Tabletten	Zymafluor D 500/1.000/500 c.C.	Cooper Consumer Health Deutschland GmbH
		Dekristol Fluor 500 I.E./0,25 mg	mibe GmbH Arzneimittel
		D Fluoretten 500 I.E.	Zentiva Pharma GmbH
<b>Colecalciferol</b>	Tabletten	Vitamin D3 Hevert 400 IE/1.000 IE /2.000 IE/1.000 I.E.	Hevert Arzneimittel GmbH & Co. KG
		Vitenson 500/1.000 I.E.; Dekristol 400/500/800/1.000 I.E.; Colecalciferol mibe 400 I.E.	mibe GmbH Arzneimittel
		VIGANTOL 500/1.000 I.E.	P&G Health Germany GmbH
		Vitamin D3 TAD 500/1.000 I.E.	TAD Pharma GmbH
		Vitagamma Vitamin D3 1000 I.E.	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
	Tropfen/ Lösung zum Einnehmen	VIGANTOL Öl 20.000 I.E./ml	P&G Health Germany GmbH
		Dekristol 20.000 I.E./ml Tropfen	mibe GmbH Arzneimittel
		DeVit Tropfen 2.400 I.E./ml	Pädia GmbH
		THORENS 10.000 I.E./ml	ABIOGEN PHARMA S. P. A.
		Colecalciferol 089PHARM 20.000 I.E./ml	Patent Pharma Kft.
		HELIOS 2.400 I.E./ml*,	Laboratoires SMB S. A.
Hunvitol 20.000 I.E./ml*	Pharma Projekt Capital Zrt.		

\* zurzeit nicht im Verkehr

Zur Rachitisprophylaxe sind neben Tabletten auch flüssige Darreichungsformen mit Colecalciferol zugelassen, während Kombinationspräparate mit Colecalciferol und Fluorid ausschließlich in Tablettenform als Arzneimittel verfügbar sind.

Hieraus ergeben sich wesentliche Unterschiede für die Anwendung: Während flüssige Darreichungsformen ohne weitere Zubereitung verabreicht werden können, erfordert die Anwendung von Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern einen vollständigen Zerfall der Tablette vor der Verabreichung. Andernfalls können nicht vollständig zerfallene Tablettenbestandteile verabreicht werden und in den Rachen gelangen, verschluckt oder in die Atemwege aspiriert werden, wobei das Erstickenrisiko aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination insbesondere bei Säuglingen erhöht ist. Bei flüssigen Darreichungsformen besteht demgegenüber insbesondere das Risiko von Anwendungsfehlern im Zusammenhang mit der Dosierung, etwa durch ungenaues Abzählen von Tropfen. Die Auswahl der Darreichungsform sollte unter Berücksichtigung der individuellen Situation in Abstimmung mit der behandelnden Kinderärztin oder dem Kinderarzt erfolgen. Für die sichere Durchführung der Prophylaxemaßnahmen kommt der korrekten Anwendung der jeweiligen Darreichungsform eine zentrale Bedeutung zu.

### **BEWERTUNG UND SICHERE ANWENDUNG**

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen darauf hin, dass der berichtete Todesfall eines Säuglings im Zusammenhang mit der Anwendung einer Tablette mit Colecalciferol und Fluorid stehen kann. Im zugrunde liegenden Bericht wurde angegeben, dass die Tablette entgegen der Gebrauchsinformation in Milch statt in Wasser angelöst und nicht vollständig zerfallen verabreicht wurde.

Bereits kleine, nicht vollständig zerfallene Tablettenbestandteile können aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination im Säuglingsalter ein relevantes Risiko darstellen. Die sichere Anwendung dieser Darreichungsform bei Säuglingen und Kleinkindern hängt maßgeblich von der korrekten Zubereitung ab. Entscheidend ist, dass die Tablette vor der Verabreichung vollständig zerfallen ist und die in der Fach- und Gebrauchsinformation beschriebenen Vorgehensweisen eingehalten werden.

Es ist bekannt, dass die Anwendung dieser Präparate teilweise nicht den in der Produktinformation beschriebenen Vorgehensweisen folgt. Hierzu zählen unter anderem die Verwendung von nicht in der Gebrauchsinformation aufgeführten Flüssigkeiten zur Zubereitung (z. B. Muttermilch) sowie Verabreichungsformen, bei denen Tabletten ohne vorherigen vollständigen Zerfall gegeben werden, etwa durch Platzierung der Tablette in die Wangentasche. Solche Vorgehensweisen können jedoch dazu führen, dass Tablettenbestandteile nicht vollständig zerfallen verabreicht werden und in den Rachen gelangen, verschluckt oder in die Atemwege aspiriert werden können.

Bei der Anwendung ist besonders auf produktspezifische Unterschiede in den Anwendungshinweisen zu achten, unter anderem im Hinblick auf die zur Zubereitung angegebenen Flüssigkeiten. Neben Wasser werden derzeit noch in einigen Produktinformationen auch Milch, Tee oder Fruchtsaft als Zubereitungsflüssigkeiten genannt. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass die Verwendung von Wasser als einheitliches Medium für die Zubereitung den Zerfall der Tablette am zuverlässigsten gewährleistet und dazu beitragen kann, anwendungsbedingte Risiken, insbesondere im Zusammenhang mit einem Präparatewechsel, zu minimieren. Daher werden die Zulassungsinhaber aufgefordert, die Produktinformationen anzupassen, sodass nur noch Wasser zur Auflösung der Tabletten genannt wird. Für die Anwendung in der Praxis ist die Anleitung von Eltern und Sorgeberechtigten von zentraler Bedeutung, da die sachgerechte Anwendung eine wesentliche Voraussetzung für die sichere Durchführung der Prophylaxe darstellt.

**Abbildungen:**  
Während die Tablette in Wasser sichtbar zerfällt und vollständig in eine homogen weißlich-trübe Suspension übergeht (A, B), ist der Lösungsvorgang in Milch aufgrund der Eigentrübung visuell nicht beurteilbar (C). Nach fünf Minuten verbleibt zudem ein teilweise ungelöster Tablettenrest (D).



### REGULATORISCHE MASSNAHMEN UND WEITERES VORGEHEN

Als erste Maßnahme zur Minimierung des Risikos im Zusammenhang mit unvollständig aufgelösten Tabletten hat das BfArM am 18. März 2026 eine Risikoinformation zur sicheren Anwendung von Tabletten mit Colecalciferol und Fluorid veröffentlicht.<sup>3</sup> Diese erfolgte in Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie der Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK) und wurde darüber hinaus auch an relevante Akteure im Versorgungssystem, einschließlich des Hebammenwesens, kommuniziert.<sup>4,5</sup>

Im weiteren Verlauf hat das BfArM eine Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer eingeleitet, die Tabletten mit Colecalciferol und/oder Fluorid zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern in Deutschland in Verkehr bringen. Ziel war die Überprüfung der Fach- und Gebrauchsinformationen, insbesondere im Hinblick auf Anforderungen an den Zerfall der Tabletten sowie die Angabe geeigneter Flüssigkeiten zur Zubereitung für diese Patientengruppe.

Im Fokus standen dabei die Bewertung des sicheren Zerfalls der Tabletten unter den in der Produktinformation beschriebenen Bedingungen sowie die Berücksichtigung relevanter Qualitätsparameter, insbesondere des Zerfallsverhaltens, sowohl im Zulassungs- als auch im Post-Marketing-Kontext. Dabei wurde eine Präzisierung und Harmonisierung der Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen geprüft, um die sichere Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere auch bei einem Präparatewechsel, zu gewährleisten.

**REFERENZEN**

1. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e. V., Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V.: S1-Leitlinie – Vitamin-D-Mangel/Rachitis. 2022; AWMF-Register Nr. 174/007, Versionsnummer 3.0; [www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-007.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-007.html)
2. Berg B, Cremer M, Flothkötter M et al.: Kariesprävention im Säuglings- und frühen Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd. 2021;169:550-558; <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01167-z>
3. BfArM: Colecalciferol (Vitamin D3) / Fluorid – sichere Anwendung von Tabletten zur Rachitis- und/oder Kariesprophylaxe bei Säuglingen und Kleinkindern. Risikoinformation. 18. März 2026; [www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2026/RI-colecalciferol.html](http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2026/RI-colecalciferol.html)
4. AkdÄ: Neue Sicherheitsinformationen zu Arzneimitteln. Drug Safety Mail. 2026;10; [www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2026-10](http://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2026-10)
5. ABDA: Risiko einer unbeabsichtigten Aspiration von Colecalciferol- und Fluorid-haltigen Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern. AMK-Nachrichten. 2026;13/26; [www.abda.de/fuer-apotheke/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/13-26-information-der-institutionen-und-behoerden-bfarm-risiko-einer-unbeabsichtigten-aspiration-von-colecalciferol-und-fluorid-haltigen-tabletten-bei-saeuglingen-und-kleinkindern/](http://www.abda.de/fuer-apotheke/arzneimittelkommission/amk-nachrichten/detail/13-26-information-der-institutionen-und-behoerden-bfarm-risiko-einer-unbeabsichtigten-aspiration-von-colecalciferol-und-fluorid-haltigen-tabletten-bei-saeuglingen-und-kleinkindern/)

Im Hinblick auf die zur Zubereitung verwendeten Flüssigkeiten sollen die Produktinformationen dahingehend harmonisiert werden, dass ausschließlich Wasser vorgesehen ist. Um Unsicherheiten bei der Zubereitung, beispielsweise bei der Verwendung von undurchsichtigen Flüssigkeiten wie Milch, und einen dadurch bedingten unvollständigen Zerfall der Tablette zu vermeiden, wird es für sinnvoll erachtet, in den Gebrauchsinformationen darauf hinzuweisen, dass die Verwendung anderer Flüssigkeiten als Wasser den Zerfallsprozess möglicherweise beeinträchtigen oder verzögern kann. Die Verwendung von Wasser ermöglicht zudem eine bessere visuelle Beurteilung des Zerfalls, da sich die vollständige Zerlegung der Tablette in klaren Flüssigkeiten leichter erkennen lässt.

Alle Gebrauchsinformationen sollten darüber hinaus einen Warnhinweis sowie einen ergänzenden Anwendungshinweis in hervorgehobener Form (Fettdruck) enthalten. Darin ist anzugeben, dass die Tabletten bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in unzubereiteter Form verabreicht werden dürfen und vor der Verabreichung an Säuglinge und Kleinkinder sicherzustellen ist, dass die Tablette vollständig zerfallen ist. Für mehrere betroffene Arzneimittel wurden bereits entsprechende Änderungen der Produktinformationen angezeigt.

**FAZIT**

Bei der Anwendung von Tabletten mit Colecalciferol bzw. Colecalciferol in Kombination mit Fluorid bei Säuglingen und Kleinkindern besteht das Risiko einer Aspiration von Tablettenbestandteilen, insbesondere bei fehlendem oder unvollständigem Zerfall der Tablette vor der Verabreichung. Aufgrund der noch nicht vollständig ausgereiften Schluck- und Atemkoordination ist dieses Risiko bei Säuglingen stärker ausgeprägt als bei älteren Kleinkindern.

Für die sichere Durchführung der Rachitisprophylaxe bzw. kombinierten Rachitis- und Kariesprophylaxe in Tablettenform ist daher eine klare und verständliche Anleitung der Sorgeberechtigten von zentraler Bedeutung. Die eingeleiteten regulatorischen Maßnahmen zielen darauf ab, die Anwendungssicherheit weiter zu verbessern. Hierzu tragen insbesondere die Harmonisierung und Präzisierung zentraler Informationen in den Produktinformationen bei. Dies umfasst unter anderem die ausschließliche Verwendung von Wasser als einheitliche Zubereitungsflüssigkeit sowie die visuelle Hervorhebung wesentlicher Anwendungs- und Warnhinweise in den von Fachkreisen sowie Eltern und Sorgeberechtigten genutzten Fach- und Gebrauchsinformationen. Insgesamt überwiegt der erhebliche und etablierte Nutzen der Prophylaxe zur Vermeidung von Rachitis und frühkindlicher Karies die anwendungsbedingten Risiken. Die Prophylaxe bleibt ein wesentlicher Bestandteil der Gesundheitsvorsorge im Säuglings- und Kleinkindalter.

## // Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen (außer COVID-19-Impfstoffe) aus den Jahren 2024 und 2025 //

R. STREIT  
M. HOFFELNER  
C. SCHULZE  
K. BAYANGA  
(PEI)

**Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfstoffen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Impfung (Nebenwirkungen) möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2024 und 2025 gemeldeten Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Impfung vorgestellt. Dabei wurden Verdachtsmeldungen zu allen in Deutschland zugelassenen und vermarkteten Impfstoffen mit Ausnahme der COVID-19-Impfstoffe ausgewertet. Die separate Auswertung der Verdachtsmeldungen zu COVID-19-Impfstoffen für das Jahr 2025 wird in einer der kommenden Ausgaben veröffentlicht.**

### **METHODIK**

Das Paul-Ehrlich-Institut hat Meldungen eines Verdachts einer Nebenwirkung nach Impfung aus der europäischen Nebenwirkungsdatenbank (EudraVigilance-Datenbank) für den Zeitraum 01.01.2024 bis 31.12.2025 aus Deutschland ausgewertet. Ausgenommen wurden Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen, die das Paul-Ehrlich-Institut zuvor bereits in Sicherheitsberichten<sup>1</sup> sowie zuletzt im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2025 mit den Meldedaten bis einschließlich 31.12.2024 zusammengefasst hat.<sup>2</sup>

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) über die Gesundheitsämter bzw. die zuständige Landesbehörde. Ärztinnen und Ärzte bzw. Leiterinnen und Leiter von Apotheken, die Impfungen durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Impfkomplicationen, d. h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden. Das zuständige Gesundheitsamt wiederum meldet unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten bzw. der Patientin) direkt an das Paul-Ehrlich-Institut oder an die zuständige Landesbehörde, die an das Paul-Ehrlich-Institut weiterleitet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apothekerinnen und Apotheker und der Ärztinnen und Ärzte, da beide Berufsgruppen eine standesrechtliche Verpflichtung zur Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung haben.

Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz und dem europäischen Recht eine Verpflichtung zur elektronischen Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung an die europäische Datenbank (EudraVigilance-Datenbank). Die Meldungen der Zulassungsinhaber zu Arzneimitteln in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts werden von der EudraVigilance-Datenbank an die nationale Datenbank des Paul-Ehrlich-Instituts übermittelt, sofern der Verdachtsfall in Deutschland aufgetreten ist.

Die Fachreise sowie geimpfte Personen bzw. deren Angehörige können dem Paul-Ehrlich-Institut Verdachtsfälle auch direkt melden. Meldungen können elektronisch über das Online-Meldeportal ([www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de)) oder per E-Mail, Post, Fax sowie telefonisch erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Verdachtsfälle einer Nebenwirkung aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt. Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen zu demselben Verdachtsfall aus verschiedenen Quellen) ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einem Verdachtsfall zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen kumulativ dar. Änderungen zu Meldungen, die u. a. den Ausgang oder Schweregrad der Nebenwirkung betreffen, können sich im Laufe der Zeit durch zusätzliche Informationen zum Verdachtsfall bzw. zur wissenschaftlichen Datenlage ergeben.

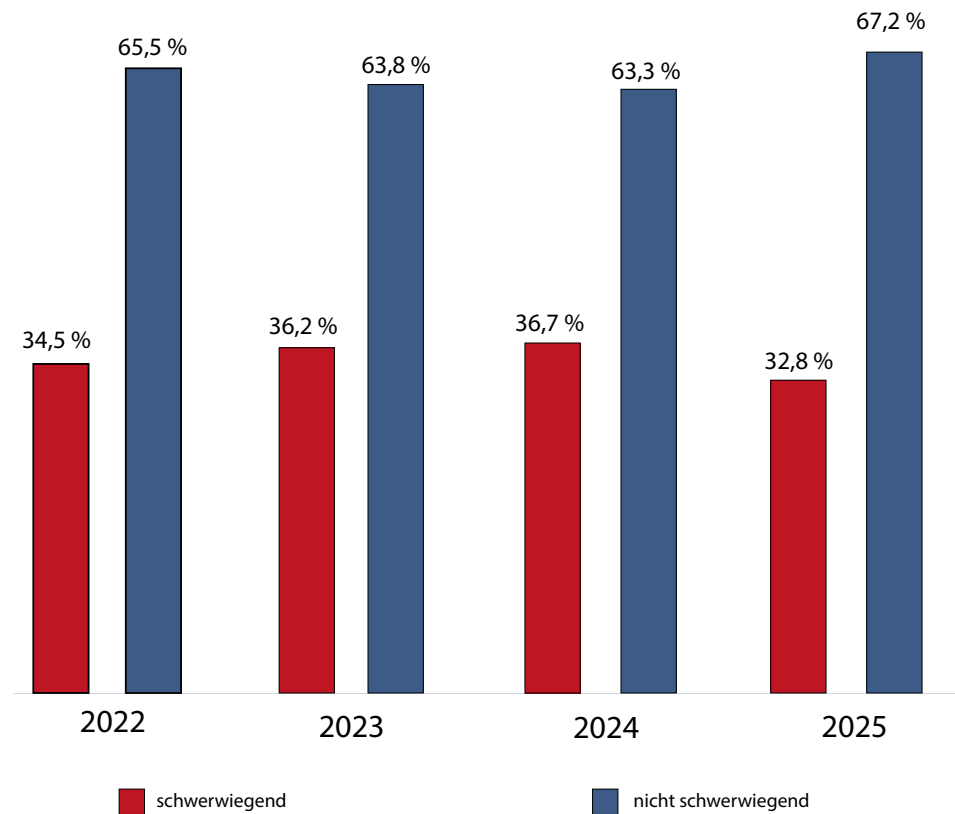
Ein Verdachtsfall kann mehrere Nebenwirkungen beinhalten, beispielsweise Fieber, Kopfschmerzen und Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Auswertungen erfolgen daher sowohl auf Fallebene (ein Patient bzw. eine Patientin) als auch auf Ebene der Nebenwirkung (in einer Meldung können bei einer betroffenen Person mehrere Nebenwirkungen berichtet werden). Das Paul-Ehrlich-Institut nutzt für die Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen zudem eine Liste von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI). Grundlage hierfür ist die Liste unerwünschter Ereignisse der Brighton Collaboration für COVID-19-Impfstoffe<sup>3</sup>, die für Nicht-COVID-19-Impfstoffe modifiziert wurde.

Das Paul-Ehrlich-Institut bewertet Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach den Kriterien der WHO<sup>4</sup>, siehe dazu auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014.<sup>5</sup> Die WHO führt dazu aus (aus dem Englischen übersetzt): „Die Kausalitätsbewertung ist die systematische Überprüfung von Daten zu einer berichteten Nebenwirkung nach Impfung; sie zielt darauf ab, die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen der berichteten Nebenwirkung und dem/den verabreichten Impfstoff(en) zu bestimmen. Die Kausalitätsbewertung beweist oder widerlegt in der Regel nicht den Zusammenhang zwischen einem Ereignis und der Impfung, sondern soll dabei helfen, den Grad der Gewissheit eines solchen Zusammenhangs zu bestimmen. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang oder das Fehlen eines Zusammenhangs kann für ein einzelnes Ereignis oft nicht festgestellt werden.“<sup>4</sup>

### AUSWERTUNG

In den Jahren 2024 und 2025 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 6.193 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Gabe unterschiedlicher Impfstoffe zum Schutz vor unterschiedlichsten Infektionskrankheiten gemeldet. Die Abbildung auf Seite 16 zeigt, dass der prozentuale Anteil von Meldungen von Verdachtsfällen von schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung sowohl in den aktuell betrachteten zwei Jahren als auch im Vergleich zu den Vorjahren 2022 und 2023 konstant geblieben ist.

**Abbildung:**  
Prozentualer Anteil an allen Verdachtsfällen über schwerwiegende bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen nach Impfung pro Jahr in den Jahren 2022 bis 2025



In 511 der insgesamt 6.193 gemeldeten Verdachtsfälle wurde keine Altersangabe gemacht. Eine Übersicht aller Verdachtsfälle nach Geschlecht, Schweregrad und Ausgang der gemeldeten Nebenwirkung ist für die einzelnen Altersgruppen bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und Älteren in Tabelle 1, Seite 17, dargestellt. Dabei werden Verdachtsfälle ohne Altersangabe oder Hinweis auf die Altersgruppe in der Tabelle bei der Gesamtzahl berücksichtigt.

Die meisten Verdachtsfälle bei Kindern wurden nach Impfung mit Bexsero (Impfstoff gegen Meningokokken B) (n=522), dem Mumps-Masern-Röteln-Impfstoff Priorix (n= 156) sowie nach Impfung mit dem Sechsfach-Kombinationsimpfstoff Hexyon (Impfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und Haemophilus influenzae Typ b) (n= 134) berichtet. Bei Erwachsenen war in ca. 45 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle der rekombinante, adjuvantierte Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie verimpft worden.

Ein wichtiger Hinweis: Aus diesen Fallzahlen lässt sich kein direkter Schluss auf das Sicherheitsprofil oder die Verträglichkeit der Impfstoffe ziehen. Bei den Daten handelt es sich zum einen ausschließlich um Verdachtsfallmeldungen, nicht um bestätigte Nebenwirkungen. Zum anderen wird die Häufigkeit der Meldungen sowohl von der Anzahl der verimpften Impfstoffdosen (Exposition) als auch der Meldebereitschaft beeinflusst.

**Tabelle 1: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung (ohne COVID-19-Impfstoffe) nach Altersgruppen in den Jahren 2024 und 2025**

Auswertung 2024–2025	gesamt**	alle Erwachsenen	65 Jahre und älter	18–64 Jahre	alle Kinder	12–17 Jahre	2–11 Jahre	0–23 Monate
<b>Fälle/Reaktionen (gesamt)</b>	<b>6.193/18.868 (100 %)</b>	<b>3.792/12.446 (100 %)</b>	<b>1.323/4.418 (100 %)</b>	<b>2.469/8.028 (100 %)</b>	<b>1.890/6.419 (100 %)</b>	<b>186/553 (100 %)</b>	<b>769/2123 (100 %)</b>	<b>935/3743 (100 %)</b>
schwerwiegend (%)	2.148 (34,7 %)	1.166 (30,7 %)	558 (42,2 %)	608 (24,6 %)	837 (44,3 %)	83 (44,6 %)	273 (35,5 %)	481 (51,4 %)
nicht schwerwiegend (%)	4.045 (65,3 %)	2.626 (69,3 %)	765 (57,8 %)	1.861 (75,4 %)	1.053 (55,7 %)	103 (55,4 %)	496 (64,5 %)	454 (48,6 %)
<b>Auswertung nach Geschlecht</b>								
weiblich (%)	3.640 (58,8 %)	2.397 (63,2 %)	806 (60,9 %)	1.591 (64,4 %)	918 (48,6 %)	121 (65,1 %)	354 (46,0 %)	443 (47,4 %)
männlich (%)	2.380 (38,4 %)	1.340 (35,3 %)	501 (37,9 %)	839 (34,0 %)	883 (46,7 %)	65 (34,9 %)	367 (47,7 %)	451 (48,2 %)
keine Angaben (%)	173 (2,8 %)	55 (1,5 %)	16 (1,2 %)	39 (1,6 %)	89 (4,7 %)	0 (0 %)	48 (6,3 %)	41 (4,4 %)
<b>Auswertung nach Ausgang der Reaktion</b>								
wiederhergestellt (%)	6.019 (31,9 %)	3.879 (31,2 %)	1.311 (29,7 %)	2.568 (32,0 %)	2.140 (33,3 %)	162 (29,3 %)	709 (33,4 %)	1.269 (33,9 %)
nicht wiederhergestellt (%)	4.924 (26,1 %)	3.524 (28,3 %)	1.056 (23,9 %)	2.468 (30,7 %)	1.400 (21,8 %)	120 (21,7 %)	550 (25,9 %)	730 (19,5 %)
Besserung (%)	2.404 (12,7 %)	1.766 (14,2 %)	538 (12,2 %)	1.228 (15,3 %)	638 (10,0 %)	26 (4,7 %)	275 (13 %)	337 (9,0 %)
bleibender schaden (%)	673 (3,6 %)	370 (3,0 %)	86 (1,9 %)	284 (3,5 %)	303 (4,7 %)	64 (11,6 %)	72 (3,4 %)	167 (4,4 %)
Todesfall (%)	92 (0,5 %) (41 Fälle)	66 (0,5 %) (29 Fälle)	44 (1,0 %) (21 Fälle)	22 (0,3 %) (8 Fälle)	26 (0,4 %) (12 Fälle)	0 PTs (0 %)	5 (0,2 %) (1 Fall)	21 (0,6 %) (11 Fälle)
unbekannt (%)	4.756 (25,2 %)	2.841 (22,8 %)	1.383 (31,3 %)	1.458 (18,2 %)	1.912 (29,8 %)	181 (32,7 %)	512 (24,1 %)	1.219 (32,6 %)

\*\* inkl. 511 Fälle ohne Angaben zum Alter

Bei 511 (8,3 %) Verdachtsfällen wurde kein Alter der geimpften Person angegeben.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die 20 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für alle Impfstoffe außer COVID-19-Impfstoffe. Verdachtsfälle zu der Nebenwirkung Herpes zoster wurden überwiegend nach einer Impfung gegen Herpes zoster gemeldet. Die im Jahre 2023 bereits dazu veröffentlichten Untersuchungsergebnisse einer vom Paul-Ehrlich-Institut durchgeführten Studie (Fallserie) deuten auf keinen kausalen, sondern lediglich einen zeitlichen Zusammenhang mit der Shingrix-Impfung hin.<sup>5,6</sup>

**Tabelle 2: Die 20 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen (alle Impfstoffe außer COVID-19-Impfstoffe, alle Altersgruppen)**

unerwünschte Reaktion	Anzahl	Prozent
Fieber	892	4,73
Herpes zoster*	619	3,28
Kopfschmerzen	583	3,09
Impfdurchbruch/Impfversagen	519	2,75
Ausschlag	444	2,35
Müdigkeit	413	2,19
Schüttelfrost	356	1,89
Schmerzen in einer Extremität	347	1,84
Schmerzen an der Impfstelle	289	1,53
Schmerz	265	1,40
Übelkeit	262	1,39
Pruritus	259	1,37
Erbrechen	243	1,29
Myalgie	242	1,28
Erythem	240	1,27
Gliederbeschwerden	237	1,26
Unwohlsein	237	1,26
Schwindel	225	1,19
Arthralgie	211	1,12
Asthenie	208	1,10
<b>Reaktionen insgesamt</b>	<b>18.868</b>	

\*berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden

### AUSGANG DER GEMELDETEN REAKTIONEN

44,6 Prozent aller gemeldeten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung vollständig wiederhergestellt bzw. gebessert. 26,1 Prozent waren noch nicht wiederhergestellt und bei 25,2 Prozent war der Ausgang der unerwünschten Reaktionen unbekannt. In 3,6 Prozent der gemeldeten Reaktionen wurde ein bleibender Schaden nach Impfung berichtet.

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt 41 Meldungen von Verdachtsfällen, in denen die geimpfte Person nach der Impfung verstorben ist (0,5 Prozent der gemeldeten Reaktionen, entspricht 0,7 Prozent der gemeldeten Verdachtsfälle), davon zwölf Kinder und Jugendliche, acht Erwachsene im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und 21 Personen über 65 Jahre. In keinem Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache als „konsistent“ bewertet, da andere Ursachen, z. B. Komplikationen der Grunderkrankungen, wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand nach Impfung nicht plausibel waren oder relevante klinische Informationen für eine Bewertung fehlten, sodass der kausale Zusammenhang zwischen Impfung und der berichteten Todesursache nicht beurteilt werden konnte.

### VERDACHTSFÄLLE UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Impfstoff und unerwünschtem Ereignis durch das Paul-Ehrlich-Institut wurden Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ausgewertet (Tabelle 3, Seite 20).

Die jeweilige Anzahl der Einzelfallberichte über bestimmte Symptome bzw. Erkrankungen ist vor dem Hintergrund von mehr als 117 Millionen Impfungen im Beobachtungszeitraum zu betrachten (Kalkulation der Impfdosen auf der Basis von IQVIA-Daten). Am häufigsten wurde bei Erwachsenen eine Dyspnoe (Atemnot bzw. Kurzatmigkeit) gemeldet. Diese Nebenwirkung ist nicht impfstoffspezifisch und gilt als bekanntes unerwünschtes Ereignis von zahlreichen Impfstoffen.

Die am häufigsten gemeldeten AESIs bei Kindern betrafen Krampfanfälle sowohl mit als auch ohne Fieber (Fieberkrampf). Krampfanfälle sind die häufigste pädiatrische neurologische Störung und treten bei vier bis zehn Prozent der Kinder in den ersten 16 Lebensjahren auf. Bei Kindern unter drei Jahren ist die Häufigkeit am höchsten, während sie bei älteren Kindern abnimmt.<sup>9</sup> Es ist bekannt, dass einige Impfstoffe bei jungen Kindern zu Fieberkrämpfen führen können. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass Impfstoffe bei Kindern eine Epilepsie auslösen können.<sup>10</sup>

**Tabelle 3: Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) nach Impfung**

AESI	Anzahl
Dyspnoe	117
Synkope/Präsynkope (Verlust des Bewusstseins)	114
Fieberkrampf	110
Krampfanfall	104
Guillain-Barré-Syndrom	65
Gesichtslähmung	51
Enzephalitis	36
Thrombose	34
Arrhythmie	30
Atemstörung	27
anaphylaktische Reaktion	27
Thrombozytopenie	22
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	18
Lungenembolie	17
Myokarditis/Perikarditis	15
Immunthrombozytopenie	14
Vaskulitis	13
chronisches Ermüdungssyndrom	12
Immunthyreoiditis	11
Multiple Sklerose	11
anaphylaktischer Schock	10
Myelitis	9
Hörsturz	8
Purpura Schoenlein-Henoch	7
Schlaganfall	7
rheumatoide Arthritis	6
Erythema multiforme	6
Hirnblutung	5
akute disseminierte Enzephalomyelitis	5
Optikusneuritis	5
Kawasaki-Syndrom	5
akuter Myokardinfarkt	4
Narkolepsie	2
Fibromyalgie	1

**REFERENZEN**

1. Mentzer D, Kopp L: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2025: 15-28; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2025/1-2025.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2025/1-2025.pdf)
2. Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen: [www.pei.de/sicherheit/covid-19-impfstoffe](http://www.pei.de/sicherheit/covid-19-impfstoffe)
3. [https://brightoncollaboration.org/wp-content/uploads/2023/05/SO2\\_D2.1.2\\_V1.2\\_COVID-19\\_AE-SI-update\\_V1.3.pdf](https://brightoncollaboration.org/wp-content/uploads/2023/05/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AE-SI-update_V1.3.pdf); Januar 2021
4. WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2<sup>nd</sup> ed., 2019 update, 16.04.2021; [www.who.int/publications/i/item/9789241516990](http://www.who.int/publications/i/item/9789241516990)
5. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014;1:31-34; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2014/1-2014.pdf)
6. Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4/2022;29-34; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2022/4-2022.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2022/4-2022.pdf)

**FAZIT**

In den Jahren 2024 und 2025 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 6.193 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung nach Impfung gemeldet. Der prozentuale Anteil von Meldungen von Verdachtsfällen von schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung ist sowohl in den aktuell betrachteten zwei Jahren als auch im Vergleich zu den Vorjahren 2022 und 2023 konstant geblieben.

Insgesamt ergab sich auf der Basis der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2024 bis 2025 gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Impfung kein neues Risikosignal für bisher unbekanntene Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe.

7. Orru' S et al.: Verdachtsfälle von Herpes zoster sowie ausgeprägten Hautreaktionen im Zusammenhang mit der Impfung gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei mit Shingrix geimpften Personen in Deutschland. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2024;16-21; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2024/1-2024.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2024/1-2024.pdf)
8. Orru' S et al.: Skin manifestations after immunisation with an adjuvanted recombinant zoster vaccine, Germany, 2020. Euro Surveill. 2023;28(50):2300261
9. Friedman M J, Sharieff GQ: Seizures in children. Pediatr Clin North Am. 2006;53(2):257-277
10. Craiu D et al.: Vaccination and childhood epilepsies. Eur J Paediatr Neurol. 2022;36:57-68

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – April bis Juni 2026 //

(STAND 16.06.2026)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC, Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ist zuständig für die Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit von Humanarzneimitteln. Neben Vertretern der 27 EU-Mitgliedstaaten (darunter Vertreter des BfArM und PEI) sowie von Island und Norwegen gehören dem PRAC unabhängige wissenschaftliche 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**

Keine

### **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)**

Keine

### **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 7–10 April 2026 PRAC meeting, 4 May 2026. EMA/PRAC/74504/2026; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-april-2026-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-april-2026-prac-meeting_en.pdf)

### **PRAC-SITZUNG VOM 7. BIS 10. APRIL 2026**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 7. bis 10. April 2026**

#### **Axicabtagen-Ciloleucel – erhöhtes Risiko für Hirnödeme bei Patientinnen und Patienten mit primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) (EPITT-Nr. 20224)**

Der PRAC hat nach Bewertung einer kumulativen Sicherheitsanalyse des Zulassungsinhabers (Kite Pharma EU B. V.) empfohlen, die Produktinformation von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) zu aktualisieren. Der Zulassungsinhaber soll innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Variation einreichen.

Hintergrund der Empfehlung sind Berichte über tödliche und schwerwiegende Fälle von Hirnödemen bei mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelten Patientinnen und Patienten. Diese traten überwiegend im Zusammenhang mit einem Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) auf. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für das Auftreten eines Hirnödems bei Patientinnen und Patienten mit primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large b-cell lymphoma, PMBCL), möglicherweise erhöht ist.

Die vorgeschlagenen Änderungen betreffen insbesondere Abschnitt 4.4 („Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) sowie Abschnitt 4.8 („Nebenwirkungen“) der Fachinformation. Dort soll ein Hinweis auf das Risiko von Hirnödemen ergänzt werden, einschließlich der möglichen erhöhten Inzidenz bei PMBCL-Patientinnen und Patienten. Zudem soll das Hirnödem als gelegentlich auftretende Nebenwirkung in die tabellarische Übersicht aufgenommen werden, mit dem Zusatz, dass die meisten Fälle im Zusammenhang mit ICANS beobachtet wurden.

Ergänzend werden Daten aus klinischen Studien und Registern berücksichtigt. In Registerdaten lag die Ereignisrate für Hirnödeme bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL bei etwa 1,6 Prozent (2/129) gegenüber 0,7 Prozent bei Betroffenen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und anderen Lymphomindikationen (28/3.876). Weitere, selten berichtete neurologische Nebenwirkungen umfassen unter anderem Dysphagie, Myelitis und Tetraplegie.

In der Packungsbeilage soll unter Abschnitt 4 („Welche Nebenwirkungen sind möglich?“) ein entsprechender Hinweis auf Hirnödeme als gelegentlich auftretende schwerwiegende Nebenwirkung aufgenommen werden. Der PRAC hat zudem vereinbart, dass der Zulassungsinhaber von Yescarta bei nächster regulatorischer Gelegenheit prüfen soll, ob die Produktinformation dahingehend angepasst werden kann, dass ICANS klarer beschrieben wird (dies umfasst Abschnitt 4.4 der Fachinformation, die tabellarische Liste zu Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 sowie den Abschnitt „Beschreibung spezieller Nebenwirkungen“ und die Packungsbeilage).

#### **Ponatinib – kongenitales Megakolon, Exposition von Müttern während der Schwangerschaft (EPITT-Nr. 20231)**

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz in EudraVigilance, einschließlich dem vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Review, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von

ICLUSIG (INCYTE BIOSCIENCES DISTRIBUTION B. V.) innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen soll, um in den Produktinformationen auf das Risiko für das Auftreten eines kongenitalen Megakolons nach Exposition von Müttern während der Schwangerschaft hinzuweisen.

Auf der Grundlage begrenzter Humandaten (weniger als 50 bekannte Schwangerschaften) wurden Fälle von kongenitalem Megakolon (Hirschsprung-Krankheit) bei Kindern berichtet, die von Frauen geboren wurden, die im ersten Trimester Ponatinib ausgesetzt waren. Iclusig darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Ponatinib.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. April 2026

Wirkstoff	EPITT	Signal
Binimetinib; Encorafenib	20255	Neutropenie, febrile Neutropenie
Tirzepatid; Warfarin und andere Cumarin-Derivate	20198	Wechselwirkung mit Warfarin und anderen Cumarin-Derivaten mit Erniedrigung der International Normalized Ratio (INR)

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. April 2026

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Axicabtagen-Ciloleucel; Lisocabtagen maraleucel	20224	erhöhtes Risiko für Hirnödeme bei Patientinnen und Patienten mit primärem mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL)	Kite Pharma EU B.V., Axicabtagen Ciloleucel: siehe Abschnitt 1.1 Bewertung des Tumor-Flare-Syndroms sowie der Tumor-Pseudoprogression im nächsten PSUR (Einreichung bis zum 26. Dezember 2026)  Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Lisocabtagen maraleucel: Überwachung im PSUR
Ponatinib	20231	kongenitales Megakolon, Exposition von Müttern während der Schwangerschaft	Incyte Biosciences Distribution B.V.: – s. o. – Anwendung während der Schwangerschaft im nächsten PSUR bewerten (Einreichung bis 13. März 2027)

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 March 2026 PRAC meeting. 7 April 2026, EMA/PRAC/44423/2026; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2026-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2026-prac-meeting_en.pdf)

## PRAC-SITZUNG VOM 09. BIS 12. MÄRZ 2026

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2026

#### Chikungunya-Impfstoff (lebend) – neuer Aspekt des bekannten Risikos einer aseptischen Meningitis (EPITT Nr. 20250)

Nach Bewertung der in EudraVigilance verfügbaren Daten, einschließlich der vom Zulassungsinhaber vorgelegten Antworten auf gestellte Fragen, gelangte der PRAC zu der Einschätzung, dass für den Impfstoff Ixchiq (Valneva Austria GmbH) eine Aktualisierung der Produktinformation erforderlich ist. Der Zulassungsinhaber soll daher innerhalb eines Monats nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Variation einreichen.

Hintergrund sind Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen nach Anwendung des Impfstoffs, insbesondere bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter sowie bei Patientinnen und Patienten mit multiplen chronischen oder unzureichend kontrollierten Grunderkrankungen. Entsprechende Ereignisse wurden jedoch auch bei jüngeren Erwachsenen ohne relevante Vorerkrankungen beobachtet.

Die berichteten Reaktionen umfassen ausgeprägte systemische Reaktionen sowie Chikungunya-ähnliche Krankheitsbilder, die mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands einhergehen können. In diesem Zusammenhang wurden unter anderem neurologische Komplikationen wie Enzephalitis und aseptische Meningitis beschrieben, ebenso eine Verschlechterung bestehender Erkrankungen. Diese Verläufe können schwerwiegend sein und beispielsweise Hospitalisierungen oder tödliche Ausgänge nach sich ziehen.

Die Produktinformation soll daher um entsprechende Warnhinweise ergänzt werden, einschließlich des Hinweises, dass Geimpfte bei Auftreten entsprechender Symptome unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollen. Zudem sollen die genannten Ereignisse in der Nebenwirkungsbeschreibung berücksichtigt werden, basierend auf Erkenntnissen aus der Anwendung nach der Zulassung.

#### Galantamin – Alpträume (EPITT-Nr. 20196)

Nach Prüfung der in EudraVigilance verfügbaren Daten, der Fachliteratur sowie nationaler Übersichtsarbeiten, einschließlich des vom Innovator vorgelegten kumulativen Reviews, stimmt der PRAC überein, dass der Zulassungsinhaber von Galantamin, JANSSEN-CILAG, innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um in den Produktinformationen Alpträume als Nebenwirkung mit der Häufigkeitsangabe „gelegentlich“ zu ergänzen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2026

Wirkstoff	EPITT	Signal
Levonorgestrel Intrauterinpeessar 13,5 mg	20251	erhöhtes Risiko einer Eileiterschwangerschaft

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 09. bis 12. März 2026**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Chikungunya-Impfstoff (lebend)	20250	Hinweis auf einen neuen Aspekt des bekannten Risikos einer aseptischen Meningitis	Valneva Austria GmbH: siehe Abschnitt 1.1 Aktualisierung des Risikomanagementplans (RMP)
Gemcitabin	20256	DRESS-Syndrom	Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.: Stellungnahme zu den vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen (Einreichung bis 08. Mai 2026)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 8–11 June 2026. 08 June 2026 EMA/PRAC/115322/2026; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-june-2026\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-june-2026_en.pdf)

### Weitere Signalverfahren behandelt auf der PRAC-Sitzung vom 08. bis 11.06.2026 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System und/oder anderen Quellen)</b>	
Abemaciclib; Palbociclib; Ribociclib: (EPITT 20271)	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Atezolizumab; Avelumab; Cemiplimab; Dostarlimab; Durvalumab; Ipilimumab; Nivolumab; Nivolumab/Relatlimab; Pembrolizumab; Retifanlimab; Serplulimab; Sugemalimab; Tislelizumab; Toripalimab; Tremelimumab (EPITT 20279)	erworbene Hämophilie
Belzutifan (EPITT 20278)	Retinaödem
Cefpodoxim (EPITT 20280)	Arzneimittelwechselwirkung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die zu einer verminderten Wirksamkeit von Cefpodoxim führen kann
Lithium (EPITT 20275)	Arzneimittelwechselwirkung mit Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, die zu erhöhtem Lithium-Serumspiegel führen kann
Luspatercept (EPITT 20281)	Ventilations-Perfusions-Störung
Osimertinib (EPITT 20284)	alveoläre Lungenblutung
<b>laufende Signalverfahren</b>	
Darolutamid (EPITT 20237)	Angiödem
Gemcitabin (EPITT 20256)	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Valproat und verwandte Substanzen <sup>1</sup> (EPITT 20191)	neurologische Entwicklungsstörungen bei väterlicher Exposition
Vortioxetin (EPITT 20234)	akute Pankreatitis
Röntgenkontrastmittel: Iobitridol; Iodixanol; Iohexol; Iomeprol; Iopamidol; Iopromid; Ioversol; Ioxitalaminsäure (EPITT 20229)	Hauteruption durch Arzneimittel
Zolbetuximab (EPITT 20236)	exsudative Gastroenteropathie
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
keine	

<sup>1</sup> Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Seminarium, Valpromid

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8–11 June 2026; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-june-2026](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-june-2026)

## WEITERE MELDUNGEN AUS DEN MEETING-HIGHLIGHTS DES PRAC

### Valproat und verwandte Stoffe: Neurologische Entwicklungsstörungen bei väterlicher Exposition

#### Valproat und verwandte Stoffe: Valproinsäure, Valproat, Valproat-Pivoxil, Valproat-Semimatrium, Valpromid, Bismutvalproat, Calciumvalproat, Magnesiumvalproat

Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Hinweise auf ein mögliches Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Männern widersprüchlich sind. Der Ausschuss empfiehlt die Aktualisierung der Produktinformationen, um die verfügbaren Daten widerzuspiegeln.

Der PRAC hat seine Überprüfung eines Sicherheitssignals zu Valproat und verwandten Substanzen abgeschlossen. Auf der Grundlage der Auswertung neuer Daten kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Hinweise auf neurologische Entwicklungsstörungen (NDDs) bei Kindern von Männern, die mit Valproat behandelt wurden, widersprüchlich sind und ein ursächlicher Zusammenhang mit Valproat ungewiss bleibt. Angesichts dieser Unsicherheit empfahl der Ausschuss, die bestehenden Vorsichtsmaßnahmen für männliche Patienten beizubehalten. Diese Maßnahmen wurden 2024 eingeführt, um einem möglichen erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern entgegenzuwirken, deren Väter in den drei Monaten vor der Empfängnis mit Valproat behandelt wurden.

Darüber hinaus empfiehlt der PRAC, die Fach- und Gebrauchsinformationen der Arzneimittel zu aktualisieren, damit sie die neuesten verfügbaren Daten zu neurologischen Entwicklungsstörungen widerspiegeln.

Valproathaltige Arzneimittel werden zur Behandlung von Epilepsie und bipolaren Störungen eingesetzt. In einigen EU-Mitgliedstaaten sind sie außerdem zur Vorbeugung von Migräne zugelassen. Neurologische Entwicklungsstörungen sind Entwicklungsprobleme, die bereits in der frühen Kindheit beginnen, darunter Autismus-Spektrum-Störungen, geistige Behinderungen, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) sowie Bewegungsstörungen.

Im Januar 2024 deutete die Auswertung einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Post-Authorisation Safety Study, PASS)<sup>2</sup>, die Daten aus mehreren Registerdatenbanken in Dänemark, Norwegen und Schweden nutzte, auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Empfängnis mit Valproat behandelt wurden. Als Vergleich dienten Männer, die die Antiepileptika Lamotrigin oder Levetiracetam erhielten. Obwohl der PRAC damals die Einschränkungen der PASS-Studie anerkannte, kam er zu dem Schluss, dass neurologische Entwicklungsstörungen ein potenzielles Risiko darstellen könnten, und empfahl entsprechende Vorsichtsmaßnahmen für Männer, die Valproat einnehmen.

Gleichzeitig forderte der PRAC die Zulassungsinhaber auf, eine größere Studie durchzuführen, die speziell darauf ausgelegt ist, einige der Einschränkungen der PASS-Studie zu beheben. Diese Studie läuft derzeit und soll 2028 abgeschlossen werden.

Das aktuelle Sicherheitssignal wurde im Juli 2025 ausgelöst, nachdem eine landesweite dänische Registerstudie veröffentlicht worden war, die kein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern erkennen ließ. Bei der Bewertung dieses Signals prüfte der PRAC die gesamte aktuelle Evidenz. Während die Ergebnisse einer Studie<sup>3</sup> auf einen möglichen

<sup>2</sup> [www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-pps-j-0043\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-pps-j-0043_en.pdf)

<sup>3</sup> Botton J et al.: Paternal exposure to valproate during spermatogenesis and risk of neurodevelopmental disorders in children: national study based on the French EPI-MÈRES Register. EPI-PHARE (ANSM-Cnam). Saint-Denis, 6 November 2025

Zusammenhang zwischen Valproat und neurologischen Entwicklungsstörungen hindeuteten, fanden die meisten Studien<sup>4,5</sup> (sogenannte retrospektive Beobachtungsstudien) kein erhöhtes Risiko. Unterschiede im Studiendesign – beispielsweise bei der Auswahl der Patienten oder bei der Berücksichtigung von Grunderkrankungen der Väter – könnten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Insgesamt konnte der PRAC nicht feststellen, ob ein mögliches Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die vor der Empfängnis mit Valproat behandelt wurden, tatsächlich auf Valproat oder auf andere Faktoren, wie etwa die zugrunde liegende Erkrankung des Vaters, zurückzuführen ist. Der Ausschuss kam daher zu dem Schluss, dass die derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Belege widersprüchlich sind und ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Arzneimittel ungewiss bleibt.

Angesichts der weiterhin bestehenden Unsicherheiten und bis zum Vorliegen der Ergebnisse der laufenden Studie im Jahr 2028 einigte sich der PRAC darauf, die 2024 eingeführten Vorsichtsmaßnahmen beizubehalten. Zudem empfiehlt der Ausschuss, die Produktinformationen sowie die Leitfäden für medizinisches Fachpersonal und männliche Patienten zu aktualisieren, damit diese Zugang zu den aktuellsten Informationen haben.

Weitere Informationen werden im Bewertungsbericht veröffentlicht, der zu gegebener Zeit auf der Website der EMA verfügbar sein wird.

### **Ixchiq: Einschränkung der Anwendung auf Personen mit hohem Risiko für eine Chikungunya-Infektion**

Der PRAC hat empfohlen, die Anwendung des Chikungunya-Impfstoffs Ixchiq auf Personen zu beschränken, die ein hohes Risiko für eine Infektion mit dem Chikungunya-Virus aufweisen. Zudem wurde ein Rote-Hand-Brief an medizinische Fachkreise (DHPC) befürwortet, um über die aktualisierten Empfehlungen zu informieren.

Ixchiq ist ein attenuierter Lebendimpfstoff zur Prävention der Chikungunya-Erkrankung bei Personen ab zwölf Jahren.

Die Empfehlung zur Einschränkung der Indikation basiert auf einer routinemäßigen Bewertung der verfügbaren Sicherheitsdaten durch die EMA. Dabei wurden insbesondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berücksichtigt, darunter neurologische Komplikationen wie aseptische Meningitis. In Einzelfällen führten diese Ereignisse zu Hospitalisierungen oder hatten einen tödlichen Ausgang.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden vor allem bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter sowie bei Patientinnen und Patienten mit mehreren chronischen Grunderkrankungen beobachtet, traten jedoch auch bei jüngeren, zuvor gesunden Erwachsenen auf. Darüber hinaus wurden schwere oder prolongierte Chikungunya-ähnliche Reaktionen berichtet, die mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands einhergehen können. Dazu zählen unter anderem allgemeines Krankheitsgefühl, verminderter Appetit, eine Verschlechterung bestehender Erkrankungen sowie neurologische Manifestationen wie Enzephalopathie, Enzephalitis, aseptische Meningitis oder Verwirrheitszustände.

Angehörige der Gesundheitsberufe werden daran erinnert, dass der Impfstoff nur bei Personen ab zwölf Jahren mit erhöhtem Infektionsrisiko und nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden soll. Ixchiq ist bei immungeschwächten Menschen kontraindiziert und sollte nicht gleichzeitig mit anderen Impfstoffen verabreicht werden.

<sup>4</sup> Meng LC et al.: Valproate Use by Fathers and Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *NEJM Evid.* 2026;5(3):EVIDoA2500254. DOI: 10.1056/EVIDoA2500254. Epub 2026 Feb 24. PMID: 41733407

<sup>5</sup> Razaz N et al.: Risk of neurodevelopmental disorders associated with paternal use of valproate during spermatogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2026;jnnp-2025-337441. DOI: 10.1136/jnnp-2025-337441. Epub ahead of print. PMID: 41781215

Die Empfehlung des PRAC wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet, der eine abschließende Stellungnahme verabschieden wird. Die Sicherheit von Ixchiq wird weiterhin eng überwacht; bei Vorliegen neuer relevanter Erkenntnisse werden die Anwendungsempfehlungen entsprechend angepasst.

### **Tavneos: Erhöhte Anforderungen an die Überwachung der Leberfunktion und Absetzregeln zur Minderung des Risikos schwerer Leberschäden**

Der PRAC hat einen Rote-Hand-Brief (Direct Healthcare Professional Communication, DHCP) gebilligt, um medizinisches Fachpersonal über seine Empfehlungen zur Verschärfung der Anforderungen an die Überwachung der Leberfunktion und der Abbruchregeln für Tavneos (Avacopan) zu informieren, um das bekannte Risiko einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung (DILI) und des Vanishing-Bile-Duct-Syndroms (VBDS) zu mindern. Das VBDS ist eine seltene Erkrankung, bei der die kleinen Gallengänge in der Leber allmählich geschädigt werden und im Laufe der Zeit verschwinden.

Tavneos wird zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA) angewendet, zwei seltenen entzündlichen Erkrankungen der Blutgefäße.

Die aktualisierten Empfehlungen folgen auf eine weitere Charakterisierung des Risikos von DILI und VBDS angesichts jüngster Berichte über schwere Leberschäden, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang.

Vor Beginn der Behandlung mit Tavneos müssen Leberfunktionstests, einschließlich der Bestimmungen der Lebertransaminasen und des Gesamtbilirubins (wichtige Indikatoren für die Leberfunktion), durchgeführt werden. Während der Behandlung muss die Leberfunktion in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn mindestens alle zwei Wochen überwacht werden, in den folgenden drei Monaten alle vier Wochen und danach nach klinischer Indikation.

Die Behandlung mit Tavneos muss abgebrochen werden, wenn die Blutspiegel der alkalischen Phosphatase (ALP, ein weiterer Indikator für die Leberfunktion) mehr als das Doppelte des Normalwertes betragen, sofern die Ursache für den erhöhten ALP-Spiegel in der Leber liegt oder wenn klinische Symptome eines VBDS wie Gelbsucht (gelbliche Verfärbung der Haut und des Augenweißes) oder Juckreiz auftreten. Bei Verdacht auf VBDS muss die Behandlung unverzüglich und dauerhaft abgebrochen werden. Dies gilt zusätzlich zu den bereits in der Produktinformation enthaltenen Abbruchregeln.

Der DHCP wird von den Zulassungsinhabern gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Heilberufe versendet und auf der Seite „Direct healthcare professional communications“ der EMA sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die EMA führt zudem eine Überprüfung von Tavneos durch, die durch Fragen zur Datenintegrität der Hauptstudie ausgelöst wurde.

Weitere Informationen finden Sie auf der Website der EMA:

[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tavneos](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tavneos)

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7–10 April 2026; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-april-2026](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-april-2026)

### **Cenobamat: neue Anforderungen an die Überwachung der Leberfunktion**

Der PRAC hat in seiner Sitzung vom 07.04.–10.04.2026 dem Versand einer DHPC (Direct Healthcare Professional Communication; in Deutschland: Rote-Hand-Brief) zu Ontozry (Cenobamat) zugestimmt. Die DHPC soll Angehörige der Gesundheitsberufe über neue Anforderungen an die Überwachung der Leberfunktion informieren, nachdem Fälle schwerer Leberschädigungen bis hin zum Leberversagen bei mit Ontozry behandelten Patienten und Patientinnen berichtet wurden. Die meisten dieser Fälle traten bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Antiepileptika auf. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Ontozry sowie im weiteren Therapieverlauf regelmäßige Leberfunktionstests durchzuführen.

Den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Ontozry und während der gesamten Behandlungsdauer Leberfunktionstests durchzuführen. Bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten, wie z. B. Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht, sollen sie umgehend eine klinische Untersuchung sowie Leberfunktionstests durchführen. Die Patientinnen und Patienten sollen angewiesen werden, bei Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Leberschädigung hindeuten, unverzüglich eine Ärztin oder einen Arzt aufzusuchen.

Bei Verdacht auf oder Feststellung einer Leberschädigung sollte gemäß den Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Ontozry in Betracht gezogen werden (d. h., sofern nicht erforderlich, sollte ein abruptes Absetzen vermieden werden, um das Risiko von Rebound-Anfällen zu minimieren).

Erhöhte Leberenzymwerte sind bereits in der Produktinformation zu Ontozry als häufige Nebenwirkung aufgeführt (die bei bis zu einer von zehn Personen auftreten kann). Nach der Überprüfung der Fälle empfahl der PRAC, Leberschäden als seltene Nebenwirkung (die bei bis zu einer von 1.000 Personen auftreten kann) in die Produktinformation zu Ontozry aufzunehmen und Warnhinweise für Patientinnen und Patienten und medizinisches Fachpersonal hinzuzufügen.

Ontozry ist ein Arzneimittel zur Behandlung von epileptischen Anfällen, die in einem bestimmten Bereich des Gehirns beginnen (fokale Anfälle), einschließlich solcher, die sich schließlich auf das gesamte Gehirn ausbreiten (sekundäre Generalisierung). Es wird als Zusatztherapie zu anderen Epilepsiemedikamenten bei Erwachsenen angewendet, deren Anfälle trotz mindestens zweier anderer Behandlungen nicht kontrolliert werden können.

Die DHPC für Ontozry wird an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA weitergeleitet. Nach ihrer Verabschiedung wird sie vom Zulassungsinhaber gemäß einem vereinbarten Kommunikationsplan an die Angehörigen der Gesundheitsberufe weitergegeben und auf der Seite Direct healthcare professional communications sowie in den nationalen Registern der EU-Mitgliedstaaten veröffentlicht.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 09. bis 12. März, 07. bis 10. April, 04. bis 07. Mai und 08. bis 11. Juni 2026 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](http://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 09.06.2026 INFORMATIONEN ZU EINREICHUNG UND GENEHMIGUNG VON SCHULUNGSMATERIAL

Schulungsmaterial kann durch die zuständigen Bundesoberbehörden für ein Arzneimittel angeordnet werden, wenn zusätzlich zu Fach- und Gebrauchsinformation besondere Informationen zur Minimierung bestimmter Arzneimittelrisiken für erforderlich gehalten werden.

- 09.06.2026 Einreichungen von Schulungsmaterial für den Wirkstoff Natriumoxabat
- 02.06.2026 Kommunikationsplan zu ZypAdhera (Olanzapin)
- 02.06.2026 Kommunikationsplan zu Erelzi (Etanercept)
- 02.06.2026 Kommunikationsplan zu Enbrel (Etanercept)
- 01.06.2026 Kommunikationsplan zu Rinvoq (Upadacitinib)
- 01.06.2026 Kommunikationsplan zu Caprelsa (Vandetanib)
- 01.06.2026 Kommunikationsplan zu Fabrazyme (Agalsidase beta)
- 28.05.2026 Einreichungen von Schulungsmaterial für den Wirkstoff Tafamidis
- 28.05.2026 Einreichungen von Schulungsmaterial für den Wirkstoff Edoxaban
- 13.05.2026 Kommunikationsplan zu Kyleena (Levonorgestrel)
- 11.05.2026 Aktualisierung des harmonisierten Schulungsmaterials zu Pomalidomid
- 04.05.2026 Aktualisierung des harmonisierten Schulungsmaterials zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Valproat
- 16.04.2026 Aktualisierung des harmonisierten Schulungsmaterials zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Lenalidomid
- 10.04.2026 Kommunikationsplan zu Eligard (Leuprorelinacetat)
- 09.04.2026 Aktualisierung des harmonisierten Schulungsmaterials zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Thalidomid

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

## 01.06.2026 TECOVIRIMAT SIGA: ÜBERPRÜFUNG DER WIRKSAMKEIT BEI DER BEHANDLUNG VON MPOX – EINSCHRÄNKUNG DER ANWENDUNG

Insgesamt ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA bei der Behandlung von Mpox nicht mehr günstig ist. Es liegen keine neuen signifikanten Informationen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecovirimat SIGA zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 13 kg mit Pocken, Kuhpocken und Komplikationen aufgrund einer Replikation des Vacciniavirus nach der Impfung gegen Pocken vor. Daher empfiehlt der Ausschuss eine Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Weitere Informationen sind aus dem Durchführungsbeschluss der Kommission vom 29.05.2026 – Anhänge I-IV zu entnehmen.

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

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

## 28.05.2026 EPINEPHRIN/ADRENALIN (AUSSER NASALE ANWENDUNG): QTc-VERLÄNGERUNG UND TORSADES DE POINTES BEI PRÄDISPONIERTEN PATIENTEN

Angesichts der verfügbaren Daten, die ein erhöhtes Risiko von QTc-Verlängerung und Torsades de pointes bei prädisponierten Patientinnen und Patienten (d. h. mit kongenitalem Long-QT-Syndrom oder catecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie) zeigen, einschließlich Fälle in der Literatur und Spontanmeldungen, die in der Mehrzahl der Fälle einen plausiblen zeitlichen Zusammenhang zeigen, sowie unter Berücksichtigung eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Epinephrin/Adrenalin und einem erhöhten Risiko von QTc-Verlängerung und Torsade de pointes bei prädisponierten Patientinnen und Patienten zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt.

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

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

33

## 28.05.2026 ACE-HEMMER-HALTIGE ARZNEIMITTEL: EPINEPHRIN/ADRENALIN MÖGLICHERWEISE UNWIRKSAM BEI DURCH ACE-HEMMER AUSGELÖSTEM ANGIOÖDEM

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern kann es jederzeit, auch erst zu einem späteren Zeitpunkt, zum Auftreten eines Angioödems kommen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ein durch ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem durch Bradykinin vermittelt wird und dass Epinephrin/Adrenalin bei der Behandlung eines durch ACE-Hemmer ausgelösten Angioödems möglicherweise unwirksam ist. Diese Informationen sollten dem bestehenden Warnhinweis zu Angioödem in Abschnitt 4.4 der Fachinformation für ACE-Hemmer hinzugefügt werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Fachinformationen mehrerer ACE-Hemmer in Abschnitt 4.4 und/oder 4.9 falsche Empfehlungen enthalten, wonach die Behandlung von durch ACE-Hemmer ausgelösten Angioödem die sofortige Verabreichung von Epinephrin/Adrenalin erfordert. Diese falschen Angaben sollten entfernt werden.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass diese aktualisierten Informationen für alle Arzneimittel gelten, die ACE-Hemmer enthalten, einschließlich Wirkstoffkombinationen, und daher in den jeweiligen Produktinformationen entsprechend berücksichtigt werden sollten.

Weitere regulatorische Informationen sind der BfArM-Website zu entnehmen.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 21.05.2026 WIRKSTOFFKOMBINATIONEN BUCLIZIN/CODEIN/PARACETAMOL UND/ODER COFFEIN/CODEIN/PARACETAMOL: ARZNEIMITTELABHÄNGIGKEIT/ARZNEIMITTELMISSBRAUCH, HYPERALGESIE, ZENTRALE SCHLAFAPNOE, WECHSELWIRKUNGEN MIT GABAPENTINOIDEN, PANKREATITIS/SPHINKTER-ODDI-DYSFUNKTION (FIXKOMBINATIONEN) UND VERSEHENTLICHE EXPOSITION

Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine Opioidgebrauchsstörung aus der Literatur und Spontanmeldungen, eines plausiblen Wirkmechanismus und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung der Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation (SmPC) gerechtfertigt. Dies dient der Verstärkung der Kennzeichnung hinsichtlich des Risikos für eine Arzneimittelabhängigkeit/einen Arzneimittelmisbrauch durch die Hinzufügung negativer Folgen einer Opioidgebrauchsstörung und Risikofaktoren sowie der Begrenzung der Behandlungsdauer.

Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für Hyperalgesie und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel wird eine Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) als gerechtfertigt erachtet, um vor dem Risiko für Hyperalgesie durch Codein zu warnen.

Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine zentrale Schlafapnoe und eines potenziellen Klasseneffekts von Opioiden sollte der Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation um eine Beschreibung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe unter Codein ergänzt werden.

Angesichts der verfügbaren Literaturdaten zur Wechselwirkung zwischen Opioiden und Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin) und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in anderen Produktinformationen opioidhaltiger Arzneimittel ist eine Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Fachinformation erforderlich, um Wechselwirkungen mit Gabapentinen zu berücksichtigen.

Angesichts der verfügbaren Fallberichte nach Markteinführung und der Literaturdaten zu Codein wird ein kausaler Zusammenhang zwischen Fixkombinationen und Pankreatitis/Sphinkter-Oddi-Dysfunktion zumindest als plausibel angesehen. Abschnitt 4.8 der Fachinformation sollte daher entsprechend aktualisiert und Abschnitt 4.4 um einen Warnhinweis ergänzt werden.

Angesichts der verfügbaren Fallberichte nach der Markteinführung über das Risiko für eine versehentliche Exposition (Vergiftung bei Kindern) sollte die Packungsbeilage entsprechend geändert werden, um auf die Notwendigkeit hinzuweisen, das Arzneimittel an einem abgeschlossenen und sicheren Ort aufzubewahren.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG



# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

## 21.05.2026 PETHIDIN: OPIOIDGEBRAUCHSSTÖRUNG, SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN, WECHSELWIRKUNGEN MIT GABAPENTINOIDEN UND ANTICHOLINERGIKA/ARZNEIMITTELN MIT ANTICHOLINERGER WIRKUNG UND FUNKTIONSSTÖRUNG DES SPHINCTER ODDI SOWIE LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN

**LINK**  
ZUM BEITRAG

### *Opioidgebrauchsstörung (Opioid Use Disorder, OUD)*

Angesichts der verfügbaren Daten zum Risiko für eine Opioidgebrauchsstörung (OUD) aus der Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus von Pethidin und unter Berücksichtigung der bestehenden Warnhinweise in den Produktinformationen anderer opioidhaltiger Arzneimittel ist der PRAC der Ansicht, dass die Kennzeichnung von Pethidin das Risiko für eine Drogenabhängigkeit/einen Drogenmissbrauch durch die Hinzufügung negativer Folgen einer OUD und Risikofaktoren verstärken und den Verschreibenden und Patientinnen und Patienten weitere Informationen über OUD zur Verfügung stellen sollte. Der PRAC ist der Ansicht, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Pethidin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

### *Schlafbezogene Atmungsstörungen*

Angesichts der verfügbaren Daten zu schlafbezogenen Atmungsstörungen aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Opioidklasseneffekt hinweist, der sowohl für die Langzeit- als auch für die Kurzzeitanwendung gilt, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von pethidinhaltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für schlafbezogene Atmungsstörungen ergänzt werden sollten. Da keine ausreichenden pethidinspezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

### *Wechselwirkungen mit Gabapentinen und Anticholinergika/Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung*

Angesichts der in der Fachliteratur verfügbaren Daten zu Risiken im Zusammenhang mit Wechselwirkungen zwischen Gabapentinen und Anticholinergika bzw. Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung einerseits und Opioiden andererseits, unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide, sowie angesichts eines für Pethidin plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Pethidin und dem Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen mit Gabapentinen und Anticholinergika bzw. Arzneimitteln mit anticholinerger Wirkung für zumindest eine vernünftige Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von pethidinhaltigen Arzneimitteln geändert werden sollten, um diesen Wechselwirkungen Rechnung zu tragen.

### *Funktionsstörung des Sphincter Oddi und Leber- und Gallenerkrankungen*

Angesichts der verfügbaren Daten zur Funktionsstörung des Sphincter Oddi aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Opioidklasseneffekt hinweist, der sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeitanwendung gilt, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide, kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von pethidinhaltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für eine Funktionsstörung des Sphincter Oddi und zur Vorsicht bei der Anwendung in prädisponierten Patientengruppen ergänzt werden sollten. Da keine ausreichenden pethidinspezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

### *Hyperalgesie*

Angesichts der verfügbaren Daten zur Hyperalgesie aus der wissenschaftlichen Literatur, eines plausiblen Wirkmechanismus, der auf einen Klasseneffekt von Opioiden hindeutet, und unter Berücksichtigung der kürzlich hinzugefügten Warnhinweise für mehrere andere Opioide kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von pethidinhaltigen Arzneimitteln um einen Warnhinweis zum Risiko für Hyperalgesie ergänzt werden sollten. Da keine ausreichenden pethidinspezifischen Daten vorliegen, besteht derzeit keine Notwendigkeit, die Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu aktualisieren.

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

BfArM: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) --> Arzneimittel --> Pharmakovigilanz --> Risikoinformationen

PEI: [www.pei.de/rhb](http://www.pei.de/rhb)