



Workshop beim 5. Kongress für Arzneimittelinformation  
am 4. Februar 2017 in Köln

**Pharmakovigilanz im klinischen Alltag–  
Basics und Fallbeispiele**

Dr. med. Thomas Stammschulte



## Interessenkonflikte

- Referent für Pharmakovigilanz bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
- Tätigkeit in der Testberatung bei der Berliner Aidshilfe e.V.



## Inhalt

- die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)
- Pharmakovigilanz – Basics und Beispiele
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
- Informationsquellen zur Arzneimittelsicherheit / Schulungsmaterial (Die Blaue Hand)



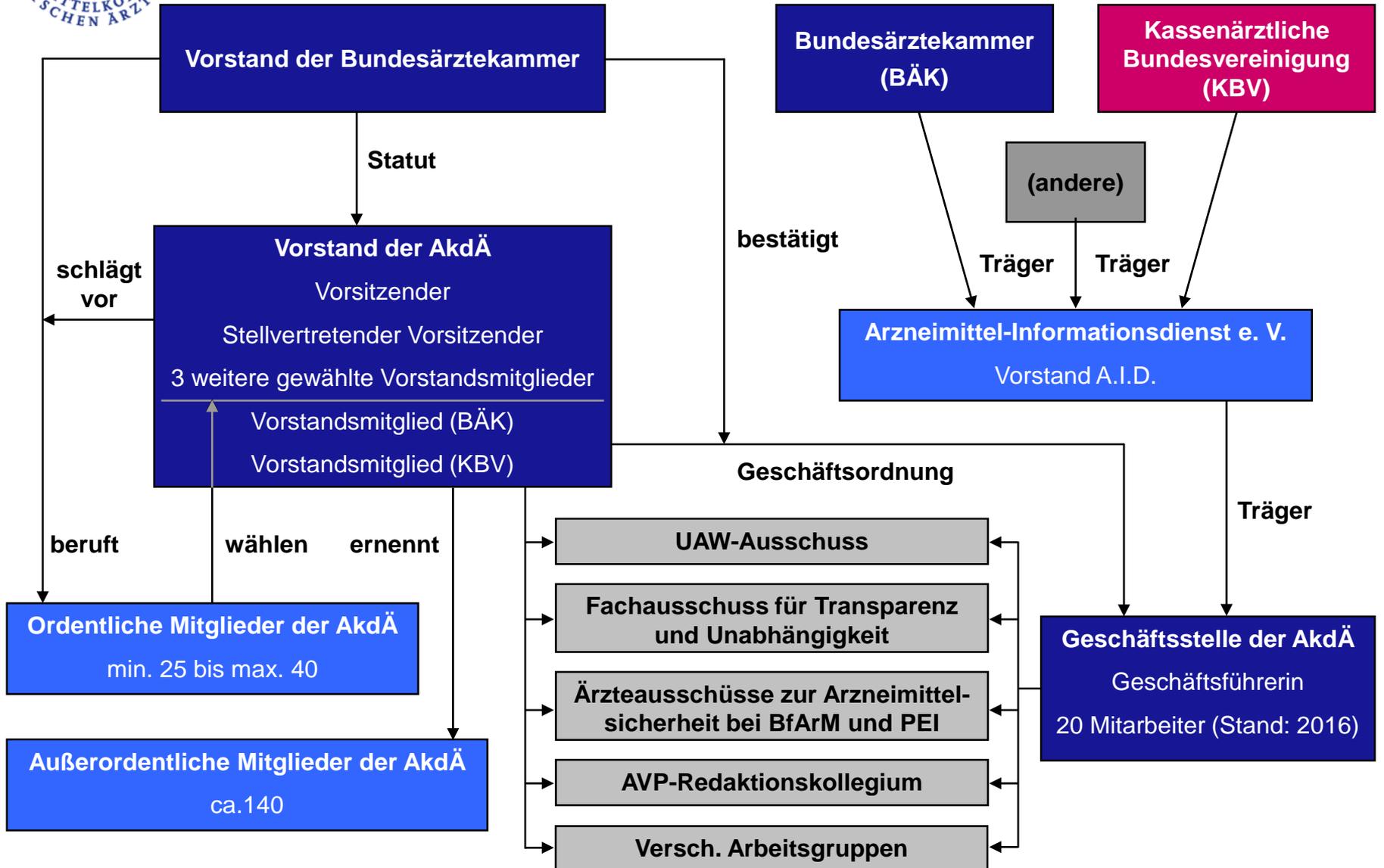
## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (1/2)

- wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer
- Aufgaben im Statut festgelegt
- unabhängige Beratung der BÄK in den das Arzneimittelwesen betreffenden wissenschaftlichen und politischen Fragen
- Information der Ärzteschaft über rationale Arzneimitteltherapie und Arzneimittelsicherheit
- Abgabe von wissenschaftlichen Stellungnahmen in Fragen der Herstellung, Bezeichnung, Propagierung, Verteilung und Verwendung von Arzneimitteln für die BÄK



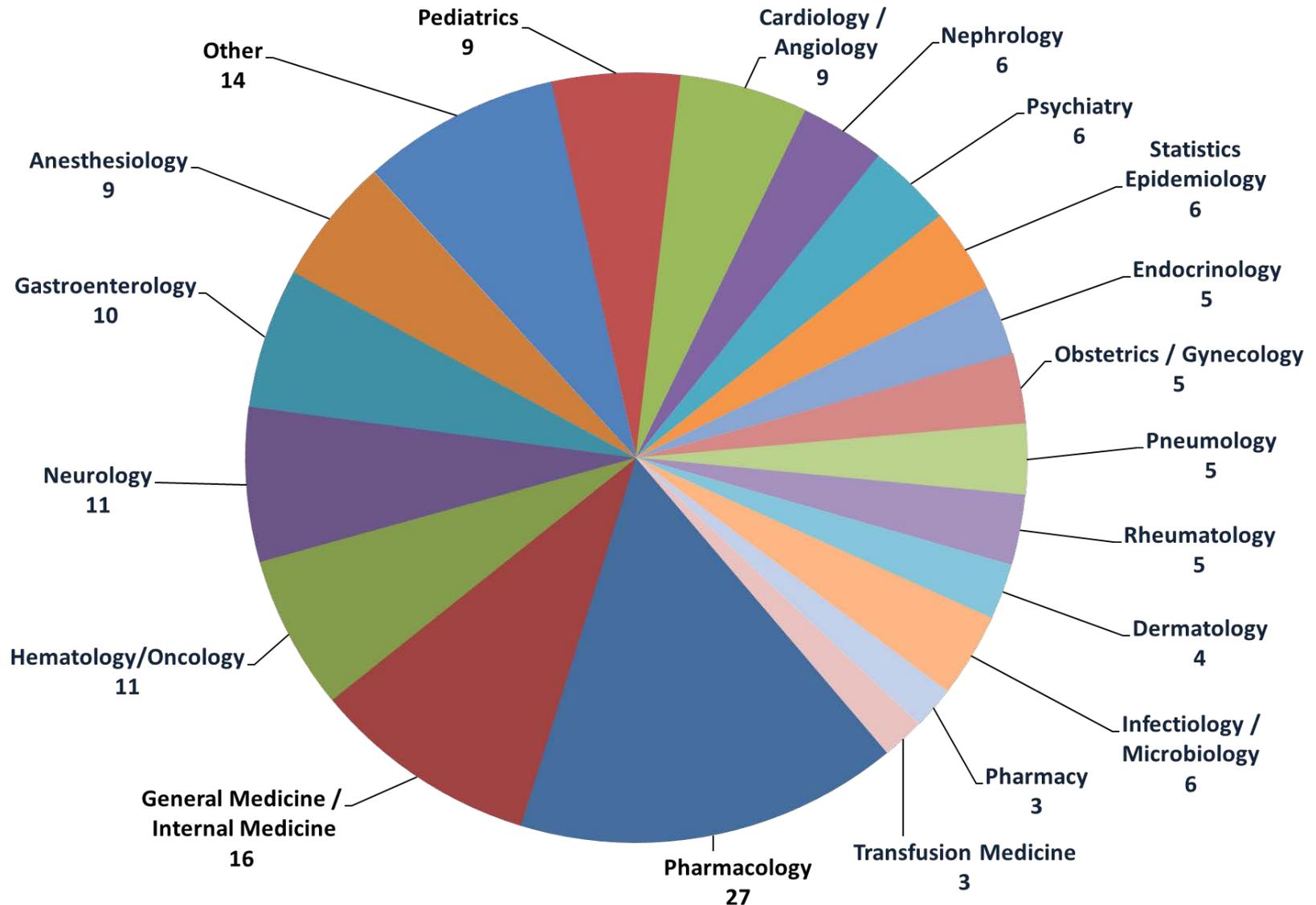
## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2/2)

- stellungnahmeberechtigte Organisation nach § 92 Abs. 3a SGB V (Sachverständige der medizinischen Wissenschaft und Praxis)
- Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)
- Stufenplanbeteiligte nach dem Arzneimittelgesetz (§ 62)
- Durchführung und Mitwirkung an ärztlichen Fortbildungen
- Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI)





# Fachgebiete der AkdÄ-Mitglieder (n = 170).







## Pharmakovigilanz: Definition (WHO) und Ziel

- = Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimitteltherapiebezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten.
- Pharmakovigilanz soll sicherstellen, dass die verfügbaren Arzneimittel ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen.

### **Nebenwirkungen von Arzneimitteln**

- **Ursache für 5 % der Krankenhausaufnahmen**
- **ca. 200.000 Todesfälle pro Jahr in der EU**



# Beteiligte am europäischen Pharmakovigilanzsystem



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



**BfArM**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



Paul-Ehrlich-Institut

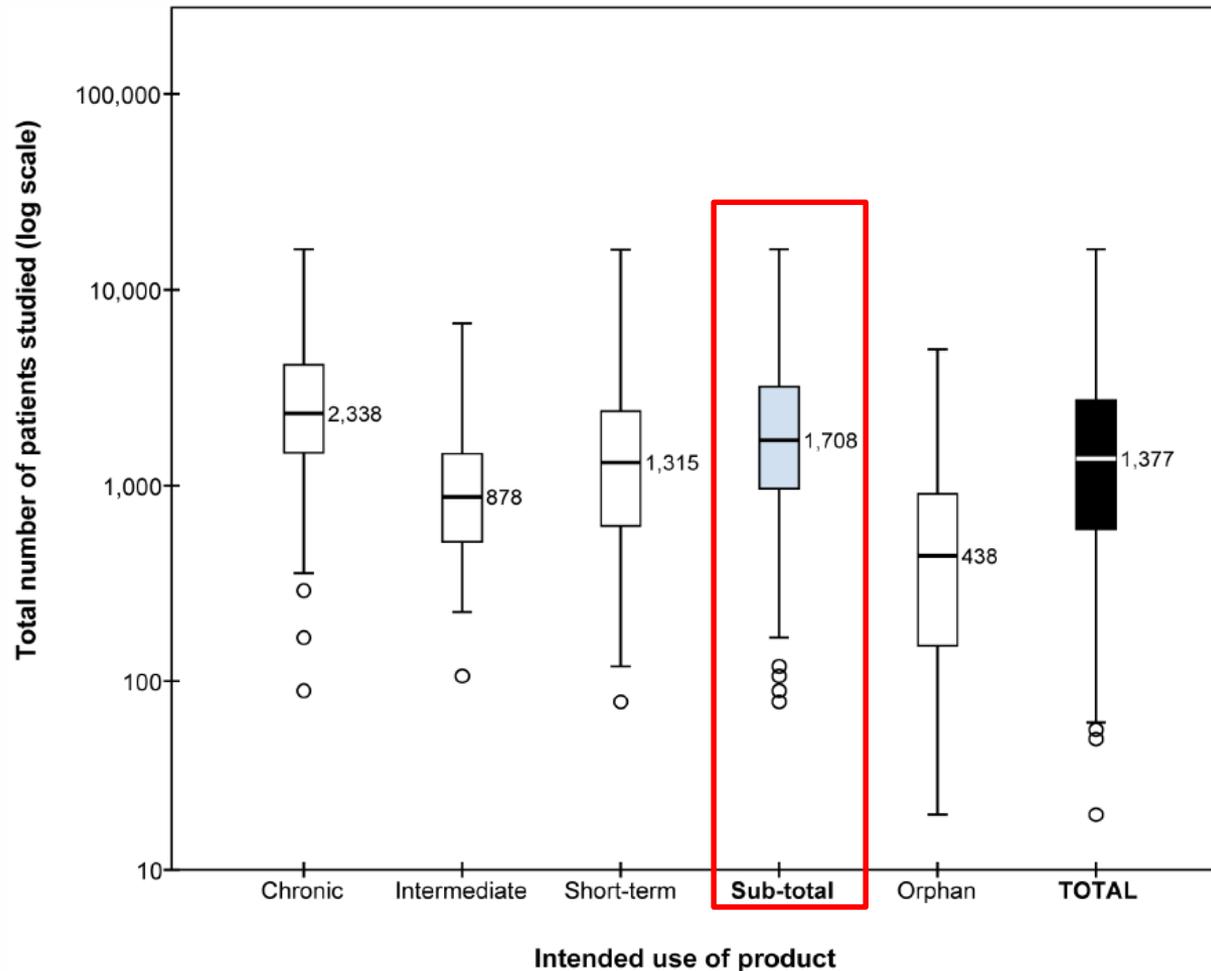


## Offene Fragen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei Marktzulassung

- **seltene und sehr seltene Nebenwirkungen (< 0,1 %)**
- Langzeitanwendung / Spätfolgen
- spezielle Patientengruppen  
(z. B. Kinder, Schwangere, Ältere, multimorbide Patienten)
- Wechselwirkungen
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch / Off-Label-Use
- Anwendung unter Alltagsbedingungen
- Monitoring

→ Überwachung der Sicherheit nach Markteinführung

# Number of patients studied prior to approval of new medicines (Duijnhoven et al. 2013)



200 new molecular entities 2000–2010,  
including 39 orphan drugs

## Wie viele Patienten werden benötigt um UAW zuverlässig zu entdecken?

Inzidenz der UAW	Zahl der exponierten Patienten
$\geq 1 : 10$ (sehr häufig)	30
$\geq 1 : 100 < 1 : 10$ (häufig)	300
$\geq 1 : 1000 < 1 : 100$ (gelegentlich)	3.000
$\geq 1 : 10.000 < 1 : 1000$ (selten)	30.000

→ seltene und sehr seltene UAW werden nicht entdeckt

# Comparison of the efficacy & safety of NOACs with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of RCTs

(Ruff et al. 2014)

	RE-LY <sup>5</sup>		ROCKET-AF <sup>6</sup>		ARISTOTLE <sup>7</sup>		
	Dabigatran 150 mg (n=6076)	Dabigatran 110 mg (n=6015)	Warfarin (n=6022)	Rivaroxaban (n=7131)	Warfarin (n=7133)	Apixaban (n=9120)	Warfarin (n=9081)
Age (years)	71.5 (8.8)	71.4 (8.6)	71.6 (8.6)	73 (65-78)	73 (65-78)	70 (63-76)	70 (63-76)
≥75 years	40%	38%	39%	43%	43%	31%	31%
Women	37%	36%	37%	40%	40%	36%	35%
Atrial fibrillation type							
Persistent or permanent	67%	68%	66%	81%	81%	85%	84%
Paroxysmal	33%	32%	34%	18%	18%	15%	16%
CHADS <sub>2</sub> <sup>*</sup>	2.2 (1.2)	2.1 (1.1)	2.1 (1.1)	3.5 (0.94)	3.5 (0.95)	2.1 (1.1)	2.1 (1.1)
0-1	32%	33%	31%	0	0	34%	34%
2	35%	35%	37%	13%	13%	36%	36%
3-6	33%	33%	32%	87%	87%	30%	30%
Previous stroke or TIA <sup>*</sup>	20%	20%	20%	55%	55%	19%	18%
Heart failure <sup>†</sup>	32%	32%	32%	63%	62%	36%	35%
Diabetes	23%	23%	23%	40%	40%	25%	25%
Hypertension	79%	79%	79%	90%	91%	87%	88%
Prior myocardial infarction	17%	17%	16%	17%	18%	15%	14%
Creatinine clearance <sup>‡</sup>							
<50 mL/min	19%	19%	19%	21%	21%	17%	17%
50-80 mL/min	48%	49%	49%	47%	48%	42%	42%
>80 mL/min	32%	32%	32%	32%	31%	41%	41%
Previous VKA use <sup>§</sup>	50%	50%	49%	62%	63%	57%	57%
Aspirin at baseline	39%	40%	41%	36%	37%	31%	31%
Median follow-up (years) <sup>¶</sup>	2.0	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8
Individual median TTR	NA	NA	67 (54-78)	NA	58 (43-71)	NA	66 (52-77)

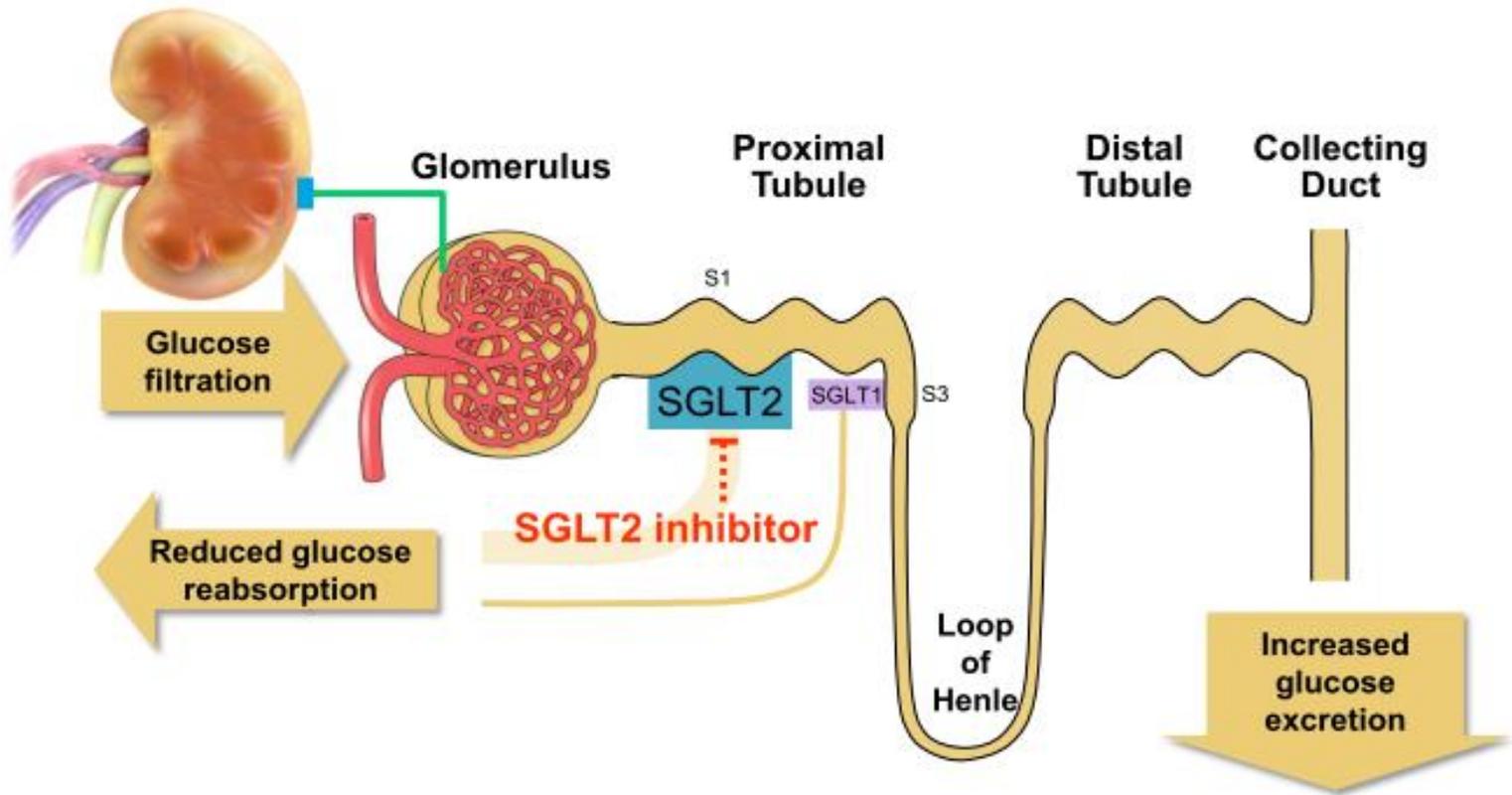
Data are mean (SD), median (IQR), or percent, unless otherwise indicated. NOAC=new oral anticoagulant. CHADS<sub>2</sub>=stroke risk factor scoring; failure, hypertension, age ≥75 years, and diabetes, and two points are given for history of stroke or transient ischaemic attack. TIA=transient range. NA=not available. \*ROCKET-AF and ARISTOTLE included patients with systemic embolism. †ROCKET-AF included patients with left ventricular ejection fraction<40%. ‡RE-LY <50 mL/min, 50-79 mL/min, ≥80 mL/min; ARISTOTLE ≤50 mL/min, >50-80 mL/min, >80 mL/min; VKAs for ≥61 days; ROCKET AF patients who used VKAs for ≥6 weeks at time of screening. ¶IQRs not available.

Table: Baseline characteristics of the intention-to-treat populations of the included trials

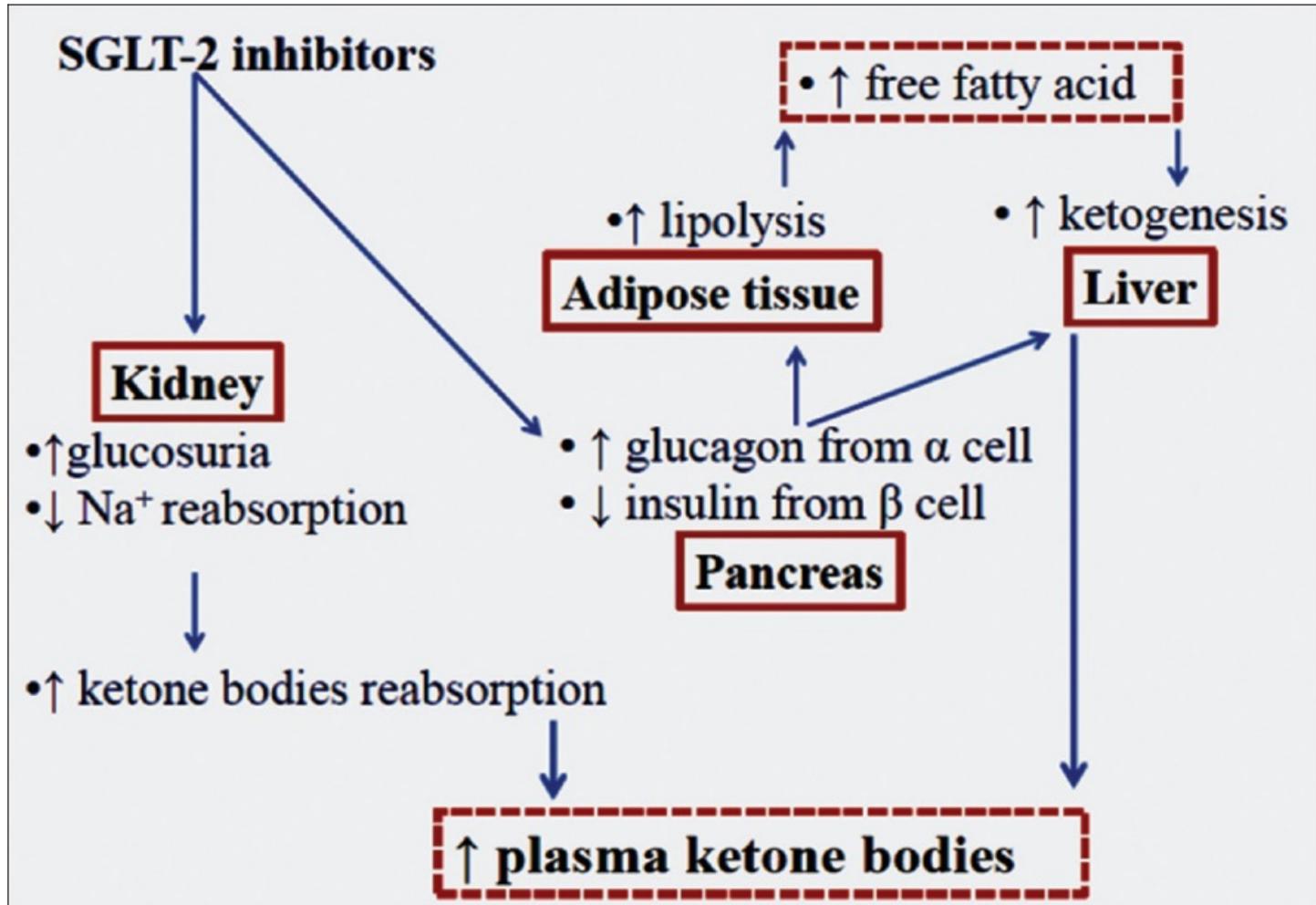


## Zulassungen von onkologischen Arzneimitteln 2015 (Stand Mitte 2015)

Präparat / Wirkstoff	Indikation	Orphan drug	Patient exposure
Vargatef® ( <i>nintedanib</i> )	nSCLC		1880
Opdivo® ( <i>nivolumab</i> )	Melanom		1800
Lenvima® ( <i>lenvatinib</i> )	Schilddrüsenkarzinom	x	1108
Keytruda® ( <i>pembrolizumab</i> )	Melanom		1012
Lynparza® ( <i>olaparib</i> )	Ovarial-, Tuben-, Peritonealkarzinom	x	801
Zykadia® ( <i>ceritinib</i> )	nSCLC	cond.	525
Cyramza® ( <i>ramucirumab</i> )	Magenkarzinom	x	236



# Diabetische Ketoazidose unter SGLT-2-Inhibitoren: Pathophysiologie



## Informationsbrief zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose unter Gliflozinen vom 14. März 2016

Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit

→ diabetische Ketoazidose (DKA) in Betracht ziehen  
(auch bei nur mäßig erhöhtem Blutzucker)

Patienten über Zeichen einer Azidose aufklären, ggf. zum Arzt

- Verdacht oder Diagnose DKA → Gliflozine sofort absetzen;  
(erneute Behandlung nur, wenn anderer eindeutiger Auslöser ermittelt und beseitigt wurde)
  - bei Hospitalisierung wegen größeren chirurgischen Eingriffs oder akuter schwerer Krankheit
- Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren unterbrechen  
Fortsetzung sobald Zustand des Patienten stabilisiert

# Seltene /sehr seltene UAW: Beispiel SGLT2-Inhibitoren

## Risikobewertungsfahren der EMA zu Ketoazidosen

There was no evidence for increased risk of acidosis with dapagliflozin (due to induced catabolism), which could be of concern with concomitant metformin therapy.

<sup>1</sup>A total of 101 cases of diabetic ketoacidosis in patients treated with SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes had been reported worldwide in EudraVigilance as of 19 May 2015. It is estimated that the exposure to these medicines is over half a million patient-years. One patient-year is equivalent to 1 patient taking the medicine for 1 year.

following reports<sup>1</sup> of diabetic ketoacidosis in patients on SGLT2 inhibitor treatment for type 2 diabetes. All cases were serious and some required hospitalisation. Although diabetic ketoacidosis is usually accompanied by high blood sugar levels, in a number of these reports blood sugar levels were only moderately increased.

**Table 34. Clinical Exposure to Dapagliflozin 2.5 mg or Higher, Short-term Plus Long-term Treatment Period Including Data After Rescue, Treated Subjects**

Population	Total Number of Subjects Exposed				
	Total	6 months	12 months	18 months	24 months
All Phase 2b and 3 Pool	4287	3333	2232	1317	441
Placebo-controlled Pool	3291	2481	1769	1017	429
Monotherapy	882	474	324	303	211
Dapagliflozin Plus Metformin	500	435	342	311	217

million patient-years. One patient-year is equivalent to 1 patient taking the medicine for 1 year.

## Verordnungen der SGLT-2-Inhibitoren 2015 (AVR 2016)

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	Änderung in %
Forxiga®	Dapagliflozin	24,4	+89,5
Xigduo®	Metformin Dapagliflozin	10,9	+80,8
Jardiance®	Empagliflozin	6,0	+532,4
<b>Summe</b>		<b>41,3</b>	<b>+108,1</b>

entspricht etwa

**120.000 Patienten /Jahr**



## Offene Fragen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei Marktzulassung

- seltene und sehr seltene Nebenwirkungen ( $< 0,1 \%$ )
- **Langzeitanwendung / Spätfolgen**
- spezielle Patientengruppen  
(z. B. Kinder, Schwangere, Ältere, multimorbide Patienten)
- Wechselwirkungen
- nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch / Off-Label-Use
- Anwendung unter Alltagsbedingungen
- Monitoring

→ Überwachung der Sicherheit nach Markteinführung

## Sprue-ähnliche Enteropathie:

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn schwere, chronische Diarrhöen mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet, die möglicherweise auf eine lokale, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sind. Intestinale Biopsien bei diesen Patienten wiesen häufig eine Zottenatrophie während der Behandlung die beschriebene und falls keine Anamnese vorliegt, sollte Olmesartan sofort abgesetzt werden. Falls sich innerhalb einer Woche nach Absetzen bessern, sollte ein Gastroenterologe konsultiert werden (z. B. eines Gastroenterologen gezogen werden).

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gastroenteritis	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten

- Tabellarische Ausgabe
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Jahr des Eingangs
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Geschlecht
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Altersgruppen
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC)
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SOC und Jahr
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC) und Geschlecht
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC) und Altersgruppen
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Jahr
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Geschlecht
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Altersgruppen

[BfArM Homepage](#) ▶ 
 [UAW-Datenbank](#) ▶ 
 [Suchmaske](#) ▶ 
 [Suchergebnisse](#)

## Abfragekriterien

Druckansicht

Interpretationshinweise

Zurück

**Substanzen:** olmesartan  
**Mono- / Kombinationsarzneimittel:** Alle

Die Suchanfrage ergab **445** Verdachtsfälle, auf die die Auswahlkriterien zutreffen.

## Einfache Zählung der Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Gesamt
Diarrhoe	43
Schwindelgefuehl	28
Uebelkeit	25
Kopfschmerz	20
Ermuedung	19
Erbrechen	17
Gewicht erniedrigt	17
Oedem peripher	16
Pruritus	15
Dyspnoe	14
Hypotonie	14
Muskelspasmen	14
Synkope	13
akute Nierenschaedigung	12
Erythem	12
Malabsorption	12
Angiooedem	11
Arthralgie	11
Asthenie	11

# Auszug aus den FDA Zulassungsunterlagen von Benicar® (Olmesartan)

## 4.5 Extent of Exposure to olmesartan

The two tables to follow list duration of exposure by dose in the Phase 2/3 Clinical Trials. Most of the exposure to CS-866 appears to be in total daily doses up to 20 mg. There appears to be less exposure of patients to the 40 and 80 mg total daily doses; in addition, there is no long-term (>26 week) exposure of patients to the 80 mg dose.

**Table 18: Drug Exposure - Phase 2/3 Clinical trials.**

Duration	CS-866 Total Daily Dose						Total
	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
1 Day to 12 Weeks	97	667	596	496	127	140	1105
>12 Wks-26 Wks	114	143	268	394	172	100	1274
>26 Wks-39 Weeks	9	3	7	4	1	0	88
>39 Wks-52 Weeks	35	75	68	76	29	0	283
>52 Weeks	27	144	161	154	42	0	528
Total Patients	282	1032	1100	1124	371	240	3278
Total Pt/Months	1406	4178	4808	5136	1646	543	17717

Data from 11 Phase 2/3 Clinical trials. Does not include : SE-866/23

Source: Sponsor: ISS: Table 4: pdf. Page 387.

**Table 19: Cumulative frequency - Phase 2/3 clinical trials.**

Duration	CS-866						
	2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Total
≥ 1 Day	282	1032	1100	1124	371	240	3278
>12 Weeks	185	365	504	628	244	100	2173
>26 Weeks	71	222	236	234	72	0	899
>39 Weeks	62	219	229	239	71	0	811
>52 Weeks	27	144	161	154	42	0	528

Data/Source: See above Table 3.

# UAW nach Langzeitanwendung: Beispiel Olmesartan

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

UAW-News International

## Sprue-ähnliche Enteropathie unter Olmesartan

### Studien zur Sprue-ähnlichen Enteropathie unter Olmesartan

Die Mitteilung der FDA wurde unter anderem ausgelöst durch eine publizierte Fallserie aus der Mayo Clinic in Rochester (2). Im Verlauf von drei Jahren wurde dort bei 22 Patienten mit chronischen Diarrhöen und histologisch nachweisbarer Enteropathie (duodenale Zottenatrophie mit oder ohne Kollagenablagerung und intraepitheliale Lymphozytose) ein Zusammenhang mit der Einnahme von Olmesartan hergestellt. Die Patienten im Alter von 47 bis 81 Jahren (Median 69,5) hatten Olmesartan in gängiger Dosierung von 10 bis 40 mg pro Tag im Mittel etwa drei Jahre (Bereich 0,5 bis 7 Jahre) eingenommen, bis Durchfälle auftraten. Dabei kam es zu einem medianen Gewichtsverlust von 18 kg (Bereich 2,5 bis 57 kg). Einige Patienten klagten zudem über



## Offene Fragen zur Sicherheit eines Arzneimittels bei Marktzulassung

- seltene und sehr seltene Nebenwirkungen (< 0,1 %)
  - Langzeitanwendung / Spätfolgen
  - **spezielle Patientengruppen**  
**(z. B. Kinder, Schwangere, Ältere, multimorbide Patienten)**
  - Wechselwirkungen
  - nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch / Off-Label-Use
  - Anwendung unter Alltagsbedingungen
  - Monitoring
- Überwachung der Sicherheit nach Markteinführung



### Wichtige Information zu Harvoni®, Sovaldi® und Daklinza®

## Risiko von klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen bei der Gabe von Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir) oder Daklinza® (Daclatasvir) in Kombination mit Sovaldi® (Sofosbuvir) und gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron

### Zusammenfassung

- Bei Patienten, die Amiodaron und Harvoni® oder Amiodaron und Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® erhielten, wurden Fälle von schwerer Bradykardie oder Herzblock berichtet.
- Die Bradykardie wurde innerhalb von Stunden bis zu 2 Wochen nach Beginn der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Behandlung beobachtet.
- Patienten, die Amiodaron einnehmen, sind zu Beginn der Behandlung mit Harvoni® oder Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® engmaschig zu überwachen (weitere Empfehlungen: siehe unten).
- Patienten, die mit Harvoni® oder mit Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® behandelt werden, sollten nur dann auf Amiodaron eingestellt werden, wenn andere Alternativen zur Behandlung der Herzrhythmusstörungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind. Auch hier ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
- Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron ist eine angemessene Überwachung auch bei denjenigen Patienten durchzuführen, die Amiodaron innerhalb der vorangegangenen Monate abgesetzt haben und bei denen nun die Behandlung mit Harvoni® oder Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® begonnen werden soll.

### Hintergrundinformationen und Empfehlungen für Ärzte

- Seit Markteinführung wurden 8 Fälle von schwerer Bradykardie oder Herzblock bei Patienten berichtet, die Amiodaron entweder zusammen mit Harvoni® oder mit Sovaldi® in Kombination mit Daklinza® erhielten.
- 3 der 8 Fälle traten bei Patienten unter Harvoni® und 5 bei Patienten unter Sovaldi® mit Daklinza® auf.
- 6 Fälle traten innerhalb der ersten 24 Stunden und die restlichen 2 Fälle innerhalb der ersten 2-12 Tage nach Beginn der HCV-Behandlung auf.
- Bei einem Fall kam es zu einem letalen Herzstillstand, bei 2 Fällen war eine Intervention mit Herzschrittmachern erforderlich.



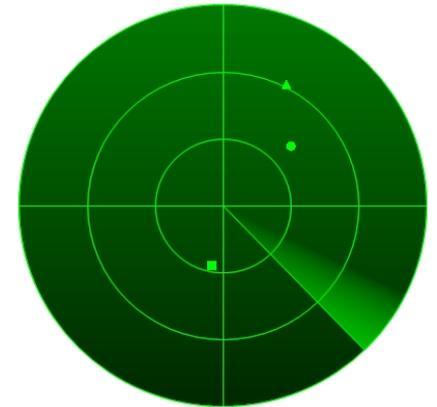
# Metamizol: zugelassene Indikationen in Deutschland (Auszug Fachinformation)

## 4.1 Anwendungsgebiete

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind,
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Die parenterale Anwendung ist nur indiziert, sofern eine enterale Applikation nicht infrage kommt.

## Spontanmeldesystem: Frühwarnsystem zur Erkennung von Arzneimittelrisiken



Systematische Erfassung und Bewertung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die von Ärzten, Apothekern oder Patienten „spontan“ (= außerhalb von Studien) gemeldet werden:

- Entdeckung bislang unbekannter und seltener Reaktionen
- Entdeckung von UAW neuer Arzneimittel
- ständige Überwachung bekannter Arzneimittel
- Generierung von „Signalen“:  
Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen

# Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 120864 • 10598 Berlin  
Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Per E-Mail senden

Drucken

## Patient / in

Initialen

Geburtsdatum

 .  . 

Geschlecht

 w  m

Schwangerschaft

 . Monat

Gewicht

 kg

Größe

 cm

## Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am

 .  . 

Dauer

**Arzneimittel** (Genaue Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)

Applikation

Dosierung

Dauer der Anwendung  
von bis

Indikation

1	2	3	4	5
<input type="text"/>				

Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimittel Nr.  1  2  3  4  5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

<p><b>Krankheiten und andere anamnestische Besonderheiten</b> (z. B. Allergien, Rauchen, Alkohol, Leber- / Nierenfunktionsstörungen, ggf. ICD-Codierung)</p> <div style="background-color: #e0e0ff; height: 80px; border: 1px solid #ccc;"></div>	<p><b>Folgen der vermuteten UAW</b></p> <p><input type="checkbox"/> Tod (Sektion: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein)</p> <p><input type="checkbox"/> lebensbedrohend</p> <p><input type="checkbox"/> ohne Schaden erholt</p> <p><input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt</p> <p><input type="checkbox"/> Krankenhausaufenthalt verlängert</p> <p><input type="checkbox"/> noch nicht erholt</p> <p><input type="checkbox"/> bleibende Schäden oder Behinderung</p> <p><input type="checkbox"/> medizinisch schwerwiegend</p> <p><input type="checkbox"/> Sonstiges: <span style="background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 100px; height: 15px;"></span></p> <p><input type="checkbox"/> unbekannt</p> <p><b>Therapieabbruch nach UAW</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p><b>Besserung nach Therapieabbruch</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p> <p><b>Verschlechterung nach erneuter Gabe</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> keine Angabe</p>
<p><b>Relevante Untersuchungsergebnisse</b> (z. B. Laborwerte mit Datum)</p> <div style="background-color: #e0e0ff; height: 80px; border: 1px solid #ccc;"></div>	
<p><b>Maßnahmen / Therapie</b></p> <div style="background-color: #e0e0ff; height: 80px; border: 1px solid #ccc;"></div>	
<p><b>Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.</b></p>	
<p>Name des Arztes: <span style="border: 1px solid red; background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span> Klinik: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Datum: <span style="background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 80px; height: 15px;"></span></p>	
<p>Fachrichtung: <span style="background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span></p>	
<p>Anschrift: <span style="background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span></p>	
<p>Telefonnummer: <span style="border: 1px solid red; background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span></p>	
<p>E-Mail: <span style="border: 1px solid red; background-color: #e0e0ff; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span></p>	<p>_____ Unterschrift</p>

# Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?

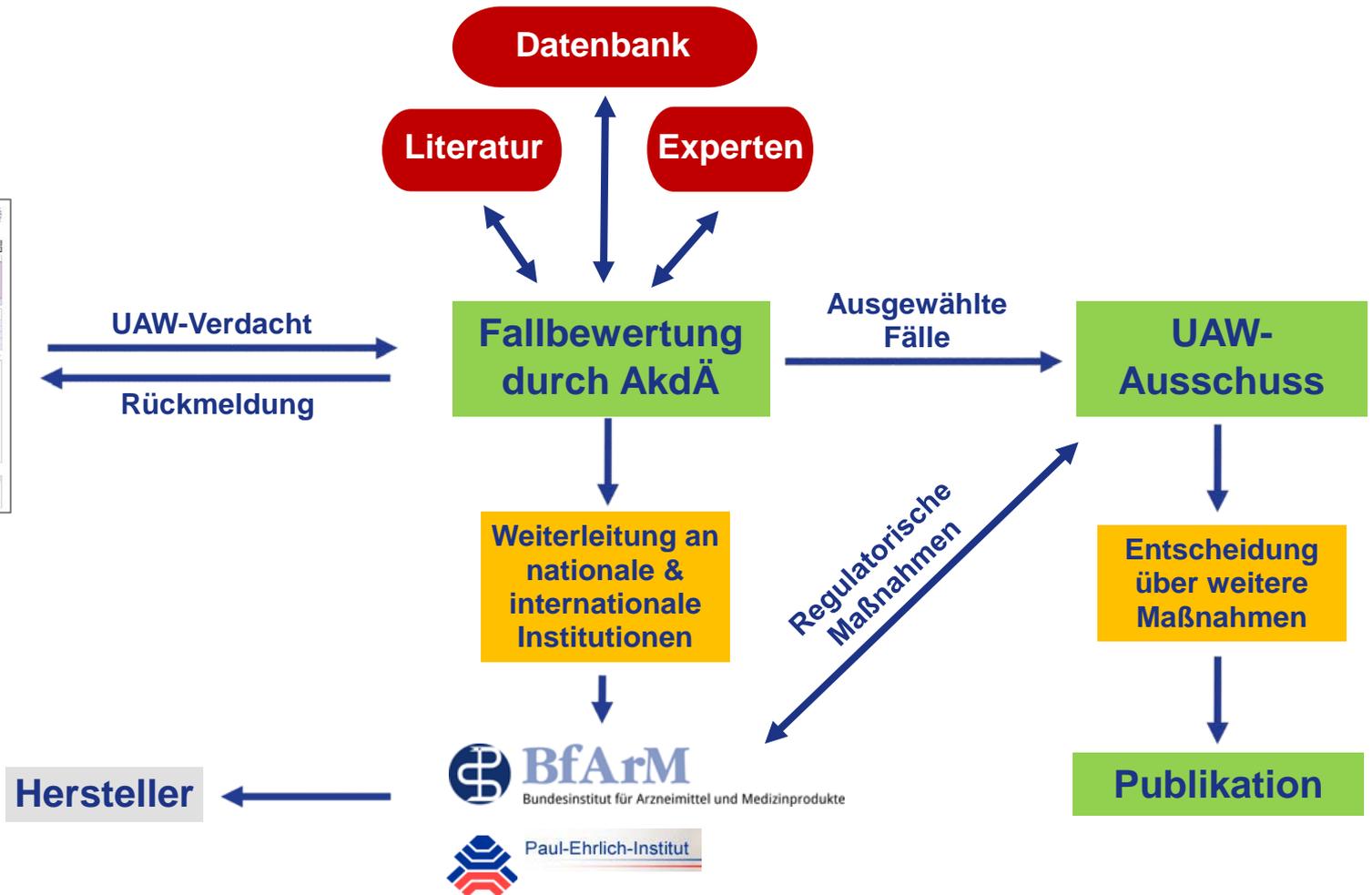


Table 2. WHO-UMC Causality Categories

<i>Causality term</i>	<i>Assessment criteria*</i>
<b>Certain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with plausible time relationship to drug intake</li> <li>• Cannot be explained by disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal plausible (pharmacologically, pathologically)</li> <li>• Event definitive pharmacologically or phenomenologically (i.e. an objective and specific medical disorder or a recognised pharmacological phenomenon)</li> <li>• Rechallenge satisfactory, if necessary</li> </ul>
<b>Probable / Likely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Unlikely to be attributed to disease or other drugs</li> <li>• Response to withdrawal clinically reasonable</li> <li>• Rechallenge not required</li> </ul>
<b>Possible</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with reasonable time relationship to drug intake</li> <li>• Could also be explained by disease or other drugs</li> <li>• Information on drug withdrawal may be lacking or unclear</li> </ul>
<b>Unlikely</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality, with a time to drug intake that makes a relationship improbable (but not impossible)</li> <li>• Disease or other drugs provide plausible explanations</li> </ul>
<b>Conditional / Unclassified</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event or laboratory test abnormality</li> <li>• More data for proper assessment needed, or</li> <li>• Additional data under examination</li> </ul>
<b>Unassessable / Unclassifiable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Report suggesting an adverse reaction</li> <li>• Cannot be judged because information is insufficient or contradictory</li> <li>• Data cannot be supplemented or verified</li> </ul>

\* All points should be reasonably complied with



## Wie häufig sind bestimmte Erkrankungen durch Arzneimittel verursacht? (nach IR Edwards et al.)

**Table 2. Selected diseases with a high drug related fraction**

Disease (or trauma)	Overall annual incidence (/10 <sup>5</sup> )	Drug related fraction (%)*
Toxic epidermal necrolysis	0.04–0.012	80
Aplastic anaemia	0.2	20
Agranulocytosis	0.35	70
Erythema exudativum multiforme	0.12–0.6	50
Anaphylaxis	1	45
Uraemia (chronic)	10	10
Gastrointestinal haemorrhage	50	30
Pancreatitis (acute)	50–150	<10
Traffic accidents (hospital admissions)	77	2–6
Falls (requiring medical treatment)	2700	7
Asthma	5000	10

\*This table gives some idea of the actual figures only.



## Kriterien für schwerwiegende Nebenwirkungen (nach ICH)

“A serious adverse event (experience) or reaction is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death,
- is life-threatening,
- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization,
- results in persistent or significant disability/incapacity, or,
- is a congenital anomaly/birth defect.

Medical and scientific judgement should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriate in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above. These should also usually be considered serious. Examples of such events are intensive treatment in an emergency room or at home for allergic bronchospasm; blood dyscrasias or convulsions that do not result in hospitalization; or development of drug dependency or drug abuse.”

## Psychotische Reaktionen

Unter der Behandlung mit Chinolonen, einschließlich Levofloxacin, sind psychotische Reaktionen bei Patienten berichtet worden. Sehr selten entwickelten sie sich zu suizidalen Gedanken und selbstgefährdendem Verhalten – manchmal schon nach einer einzelnen Dosis von Levofloxacin (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient solche Reaktionen entwickelt, ist Levofloxacin abzusetzen und es sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Vorsicht ist angezeigt, wenn Levofloxacin bei psychotischen Patienten oder solchen mit psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Krankengeschichte angewendet wird.

	<b>Häufig</b> /1.000 bis (100)	<b>Selten</b> (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	<b>Häufigkeit nicht bekannt</b> (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektion, einschließlich Candi-Infektion, Erre-Resistenz			
Leukopenie, Eosinophilie		Thrombozytopenie, Neutropenie	Panzytopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie
		Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	anaphylaktischer Schock <sup>a</sup> , anaphylaktoider Schock <sup>a</sup> (siehe Abschnitt 4.4)
Hypoglykämie		Hypoglykämie, insbesondere bei Diabetikern (siehe Abschnitt 4.4)	Hyperglykämie, hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychische Zustände, Verwirrtheit, Nervosität		psychotische Reaktionen (mit z. B. Halluzinationen, Paranoia), Depression, Agitation, abnorme Träume, Alpträume	psychotische Reaktionen mit selbstgefährdendem Verhalten, einschließlich suizidaler Gedanken und Handlungen (siehe Abschnitt 4.4)
Blindheit, Tremor, Geschmacksstörungen		Krampfanfälle (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Parästhesien	periphere sensorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), periphere sensomotorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4), Geruchsstörungen, einschließlich Geruchsverlust, Dyskinesie, extrapyramidale Störungen, Ageusie, Synkopen, benigne intrakranielle Hypertonie

ENGLISH PRESSE RSS GLOSSAR KONTAKT | LEICHTE SPRACHE

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Suchbegriff

Über das BfArM ▾ Arzneimittel ▾ Medizinprodukte ▾ Bundesopiumstelle ▾ Forschung ▾ Service ▾

## Datenbank Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

↑ STARTSEITE → ARZNEIMITTEL → PHARMAKOVIGILANZ → RISIKEN MELDEN  
→ DATENBANK UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bietet einen öffentlichen Zugang zur Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen („UAW-Datenbank“).  
Mit einer Filterfunktion können Verdachtsfälle zu einzelnen Nebenwirkungsbegriffen, Wirkstoffen, Zeiträumen und Altersgruppen gesucht werden.  
Auf diese Weise können sich Ärzte, Patientinnen und Patienten und andere interessierte Bürger vertieft über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) informieren.  
Die Datenbank umfasst alle dem BfArM seit 1995 gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen aus Deutschland (außer Verdachtsfälle aus klinischen Prüfungen und solchen, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind).  
Diese Verdachtsfälle beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse beim Patienten, die nach der Einnahme von Arzneimitteln eingetreten sind und dem BfArM mit dem Verdacht auf einen ursächlichen Zusammenhang mit diesem Arzneimittel gemeldet wurden.  
Die Rechercheergebnisse bedürfen einer medizinischen Interpretation und dürfen keinesfalls als Ersatz für eine ärztliche Aufklärung über mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen betrachtet werden.  
Aus Datenschutzgründen lassen die dargestellten Verdachtsfälle keine Rückschlüsse auf den Patienten oder die meldende Person bzw. Institution zu.

Weitere Informationen und Zugang zur Datenbank unter:

➤ [UAW-Datenbank](#)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur bietet ebenfalls eine Datenbank über Verdachtsfälle zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen an. Diese Verdachtsfälle beziehen sich auf Arzneimittel, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) zugelassen sind. Die Meldungen werden von den nationalen Arzneimittel-Regulierungsbehörden und den pharmazeutischen Unternehmen, die die Zulassung für die Arzneimittel innehaben, elektronisch in EudraVigilance

**Service**

- [Bekanntmachungen](#)
- [Formulare Pharmakovigilanz](#)
- [FAQ Pharmakovigilanz](#)

# Nebenwirkungsdatenbank des BfArM (www.bfarm.de)

## Levofloxacin: 1.965 Verdachtsberichte



- Tabellarische Ausgabe
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Jahr des Eingangs
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Geschlecht
- Einfache Zählung der Nebenwirkungen nach Altersgruppen
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC)
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SOC und Jahr
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC) und Geschlecht
- Verteilung der Nebenwirkungen pro Organsystem (SOC) und Altersgruppen
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Jahr
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Geschlecht
- Verteilung der Nebenwirkungen pro SMQ und Altersgruppen

[BfArM Homepage](#) | 
 [UAW-Datenbank](#) | 
 [Suchmaske](#) | 
 [Suchergebnisse](#)

### Abfragekriterien

[Druckansicht](#)

[Interpretationshinweise](#)

[Zurück](#)

**Substanzen:** levofloxacin  
**Mono-/Kombinationsarzneimittel:** Alle  
**Auswahl einer SMQ:** Depression und Suizid / Selbstverletzendes Verhalten (SMQ)  
**Gestaltung der SMQ-Suche:** möglichst spezifisch

Die Suchanfrage ergab **55** Verdachtsfälle, auf die die Auswahlkriterien zutreffen.

### Einfache Zählung der Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Gesamt
absichtliche Ueberdosis	7
Depression	18
depressive Verstimmung	11
suizidales Verhalten	1
Suizidgedanken	16
Suizidversuch	9
vollendeter Suizid	5
<b>Gesamtanzahl der Nebenwirkungen</b>	<b>67</b>

[▲ nach oben](#)

Darstellung der Impfstoffe nach Häufigkeit der Meldung in der Datenbank

[Impressum](#) [Datenschutz](#) [Datenbank schließen](#) [zurück zur Startseite](#)

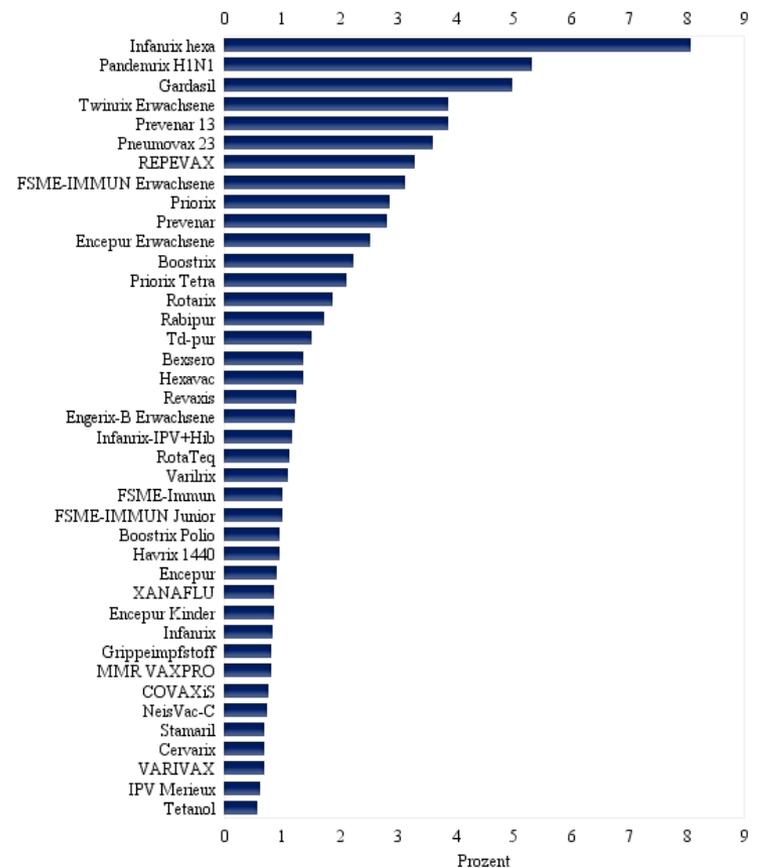
Aktualisiert bis: 30.06.2016

Liste der Impfstoffe Anzahl / %

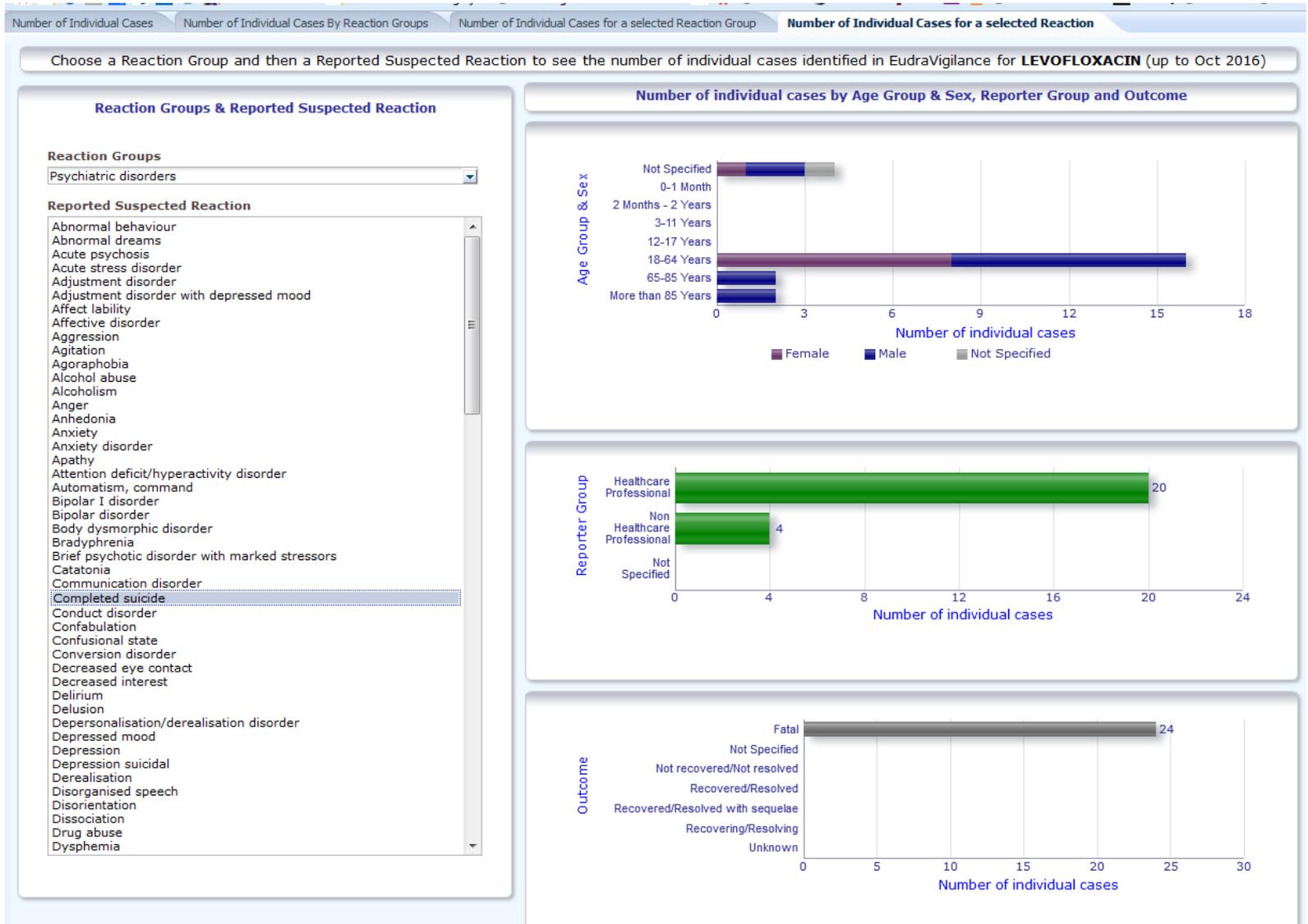
Diagramme zur Meldefrequenz	
Impfstoff (Handelsname)	
Arzneimittel (Handelsname)	
Impfantigen	
Wirkstoff/ aktive Substanz	
Impfreaktionen/-komplikation	
Nebenwirkung	
System-Organklasse (Impfstoff)	
System-Organklassen (Arzneimittel)	
Statistische Auswertung	
Verdachtsmeldungen nach Impfung	
Verdachtsmeldungen nach biomedizinischen Arzneimittel	
Suchabfrage starten für	
Alle Impfstoffe	
biomedizinische Arzneimittel monoklonale Antikörper Immunglobuline, Sera Gerinnungsfaktoren	

Infanrix hexa	3251	8,1 %
Pandemrix H1N1	2150	5,3 %
Gardasil	2006	5,0 %
Twinrix Erwachsene	1564	3,9 %
Prevenar 13	1557	3,9 %
Pneumovax 23	1449	3,6 %
REPEVAX	1329	3,3 %
FSME-IMMUN Erwachsene	1258	3,1 %
Priorix	1148	2,8 %
Prevenar	1137	2,8 %
Encepur Erwachsene	1010	2,5 %
Boostrix	898	2,2 %
Priorix Tetra	853	2,1 %
Rotarix	747	1,9 %
Rabipur	691	1,7 %
Td-pur	608	1,5 %
Bexsero	544	1,4 %
Hexavac	541	1,3 %
Revaxis	495	1,2 %
Engerix-B Erwachsene	486	1,2 %
Infanrix-IPV+Hib	467	1,2 %
RotaTeq	451	1,1 %
Varilrix	437	1,1 %
FSME-Immune	402	1,0 %
FSME-IMMUN Junior	397	1,0 %
Boostrix Polio	380	0,9 %
Havrix 1440	374	0,9 %
Encepur	362	0,9 %
XANAFU	344	0,9 %

Verteilung der 40 am häufigsten gemeldeten Impfstoffe



# EudraVigilance Datenbank [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) (Levofloxacin: 26.056 Verdachtsberichte)





# WHO-Datenbank: öffentlicher Teil

<http://www.vigiaccess.org/>

The screenshot shows the VigiAccess website interface. At the top, there is a blue header with the VigiAccess logo, the Uppsala Monitoring Centre logo, the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring logo, and an 'About' link. Below the header is a search bar containing the text 'Levofloxacin' and a 'Search' button with an information icon. Below the search bar, a light blue box displays the search results: 'Levofloxacin contains the active ingredient(s): Levofloxacin. Result is presented for the active ingredient(s). Total number of records retrieved: 58299.' Below this box is a section titled 'Distribution' with five blue buttons, each with a right-pointing arrow and text: 'Adverse drug reactions (ADRs)', 'Geographical distribution', 'Age group distribution', 'Patient sex distribution', and 'ADR reports per year'.

# Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the WHO adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms

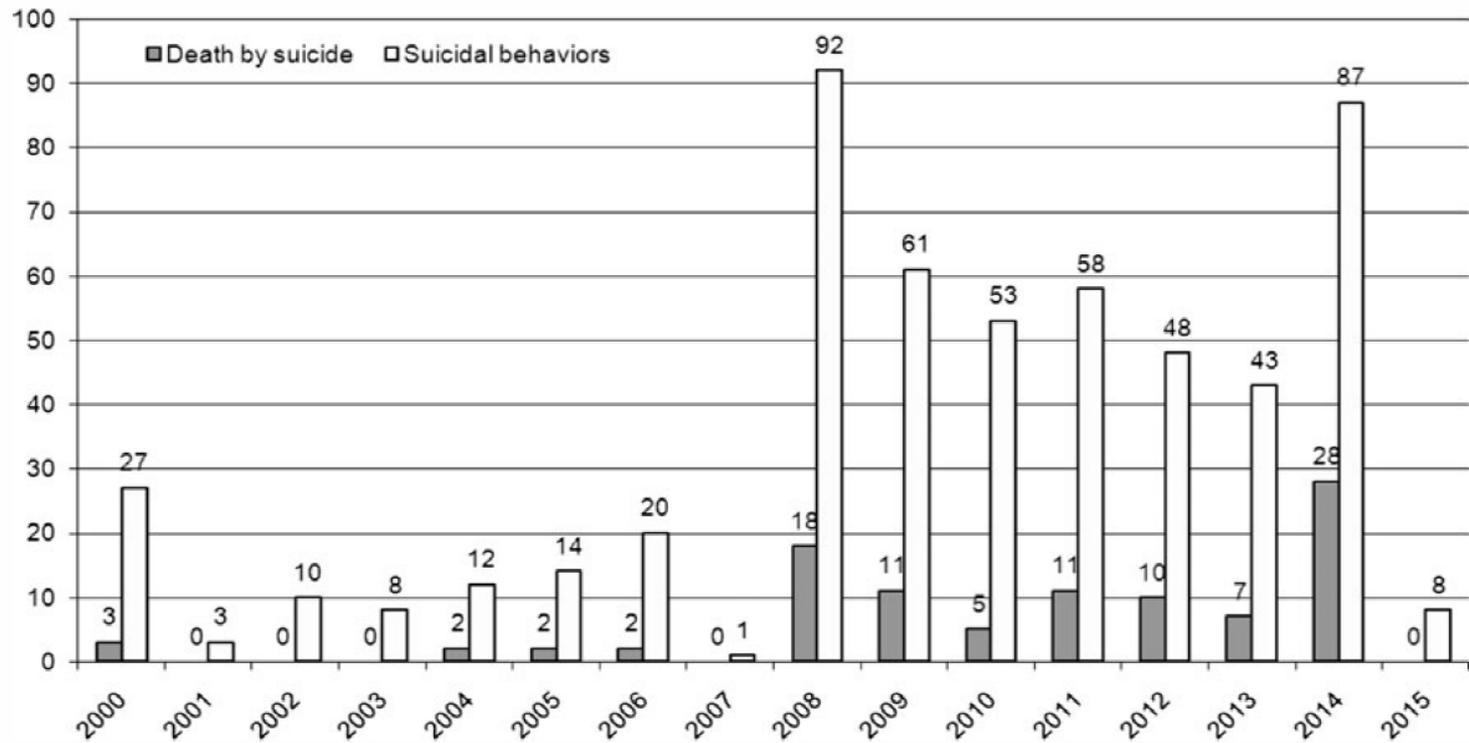


Fig. 2 Evolution of reported suicidal behaviors (including completed suicide) and completed suicides associated with quinolones from 2000 to 2015



# Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the WHO adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms

**Table 1** Disproportionate analysis of suicidal behavior associated with quinolones compared to other antidepressants

Ursachen?

GABA antagonistic effects

activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor

decrease serotonin levels in the brain

oxidative stress inducing capacity of quinolones

adjusted ROR<sup>a</sup>  
(95% CI)

(1.51–3.08)

(1.50–4.59)

(1.91–4.07)

(1.28–3.53)

(1.56–4.16)

(1.30–0.68)

[reference]

<sup>b</sup> This group includes the following drugs: alatrofloxacin/trovafloxacin, enoxacin, fleroxacin, gatifloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, pefloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, nalidixic acid, and the generic term “fluoroquinolones”

## Fluorchinolone: Nebenwirkungen

### Muskuloskelettal / Peripheres Nervensystem:

- Sehnenentzündung (Tendinitis) / Sehnenriss
- Muskelschmerz / Muskelschwäche
- Gelenkschmerz / Gelenkschwellung
- Periphere Neuropathie

### Zentrales Nervensystem:

- Psychose
- Angstzustände
- Schlafstörungen
- Depression / Suizidalität
- Halluzinationen
- Verwirrtheit

### Sonstige:

- Verschlechterung M. gravis
- QT-Verlängerung
- Überempfindlichkeit/Anaphylaxie
- Phototoxizität
- Blutzuckeränderungen
- Cl. difficile-assoz. Diarrhoen

## Aktualisierte Warnhinweise der FDA für Fluorchinolone (oral, injizierbar) aufgrund schwerer Nebenwirkungen (Juli 2016)

Hintergrund: schwerwiegende Nebenwirkungen mit potenziell bleibenden Schäden

Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig bei

- akuter bakterieller Sinusitis
- akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- unkomplizierter Harnwegsinfektion



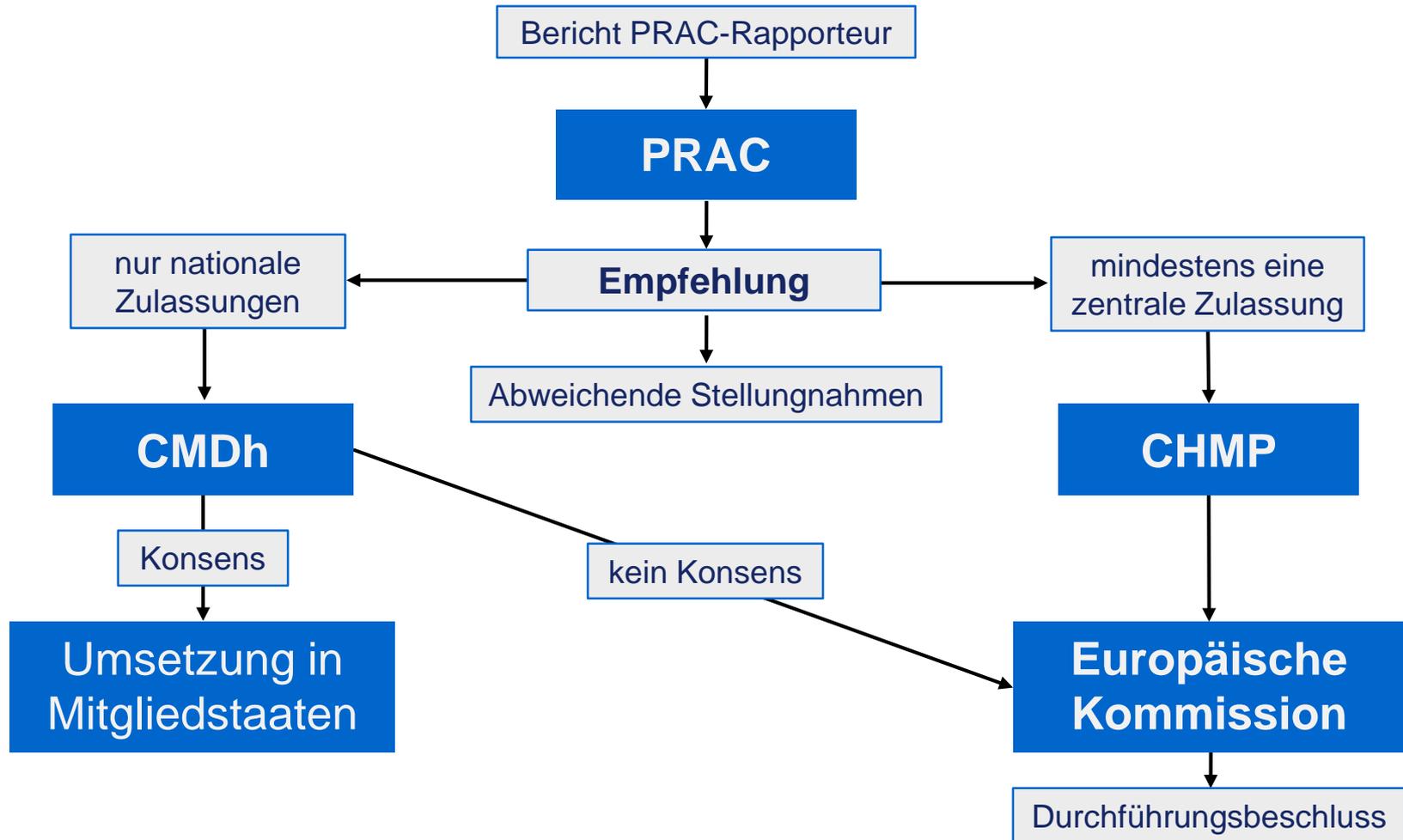
In deutschen Leitlinien sind Chinolone bei diesen Indikationen nicht Mittel der Wahl!

Nutzen-Risiko-Verhältnis weiter günstig:

- einige schwere Infektionen durch Fluorchinolon-sensible Bakterien (Pneumonien / intraabdominelle Infektionen)



# Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): Risikobewertungsverfahren





## EMA-Bewertung von Gadolinium-Ablagerungen im Hirngewebe



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 March 2016  
EMA/200364/2016

## EMA reviewing gadolinium contrast agents used in MRI scans

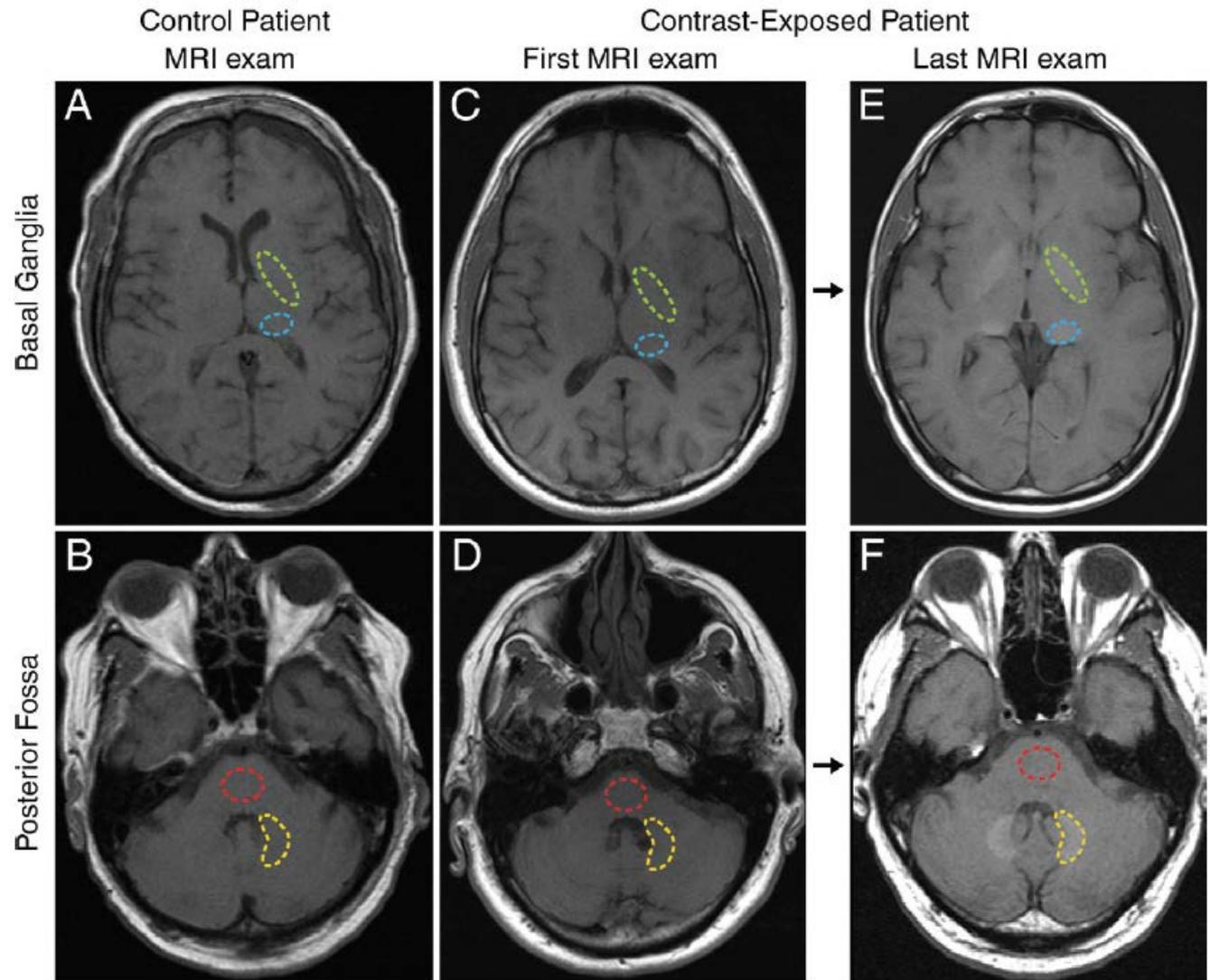
Review to consider evidence on gadolinium accumulation in brain tissue

The European Medicines Agency (EMA) has started a review of the risk of gadolinium deposition in brain tissue following the use of gadolinium contrast agents in patients having magnetic resonance imaging (MRI) scans.

Gadolinium contrast agents are diagnostic products that may be given to patients before or during MRI scans to help doctors obtain better images of organs and tissues. After administration, gadolinium agents are mostly eliminated via the kidneys but studies indicate that deposits can build up in some body tissues, including in the liver, kidney, muscle, skin and bone.

Recently, a number of publications have reported that gadolinium contrast agents also accumulate in brain tissue.<sup>1-7</sup> In January 2016, EMA's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) reviewed these publications. Although no adverse effects relating to gadolinium brain deposition have been reported to date, the PRAC will carry out an in-depth review of the risk of brain deposits and of the overall safety of these products.

The PRAC's recommendations will be sent to Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), which will issue the Agency's final opinion.



**Figure 1:** Axial T1-weighted MR images through, *A, C, E*, basal ganglia and, *B, D, F*, posterior fossa at level of dentate nucleus. Images are shown for, *A, B*, control group patient 4, and the, *C, D*, first and, *E, F*, last examinations performed in contrast group patient 13. Regions of interest used in quantification of signal intensity are shown as dashed lines for globus pallidus (green), thalamus (blue), dentate nucleus (yellow), and pons (red).



<http://www.ema.europa.eu/>

An agency of the European Union



**EUROPEAN MEDICINES AGENCY**  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search

[Search document library](#)

Follow us: [Twitter](#) [LinkedIn](#) [YouTube](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Human regulatory](#) [Veterinary regulatory](#) [Committees](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

### Search for medicines

Search our database of medicines - including human medicines, veterinary medicines and herbal medicines.

Or go to the [medicines section](#) for more options to help you find what you need.

### European SME Week

EMA supports European SME Week [↗](#) which is coordinated by the European Commission. Find out more about EMA's regulatory, financial and administrative support to SMEs through its SME office.



### Find information for...

- [Patients and carers](#) 
- [Healthcare professionals](#) 
- [Animal health professionals](#) 
- [Pharmaceutical industry](#) 
- [Media](#) 

### Latest news

- [Patient safety](#) [New medicines](#) [Public consultations](#)

18/11/2016	<b>Workshop: towards new treatments for tuberculosis</b> The event will be broadcast on 25 November 2016 ... <a href="#">Read more</a>
16/11/2016	<b>Webinar: How can clinical research networks support developers of medicines for children?</b> Event to be broadcast live on 1 December 2016 ... <a href="#">Read more</a>
15/11/2016	<b>The European Commission launches a public consultation on the Paediatric Regulation</b> This marks ten years since the legislation entered into force ... <a href="#">Read more</a>
15/11/2016	<b>Revising the guideline on first-in-human clinical trials</b> Changes are open for comments until end of February 2017 ... <a href="#">Read more</a>
14/11/2016	<b>Modelling and simulation in the development of medicines</b> Watch live broadcast of expert discussion at EMA ... <a href="#">Read more</a>
11/11/2016	<b>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Meeting of 8-10 November 2016</b> CVMP opinions on veterinary medicinal products ... <a href="#">Read more</a>
11/11/2016	<b>Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 7-10 November 2016</b> Nine medicines recommended for approval, including three biosimilars ... <a href="#">Read more</a>

### Product emergency hotline



### What's new on the website



### PRIME Priority medicines



### Safety monitoring



### Side effects reports



▼ Human medicines

- European public assessment reports
- Patient safety
- Pending EC decisions
- Withdrawn applications
- Paediatrics
- Rare disease designations
- Medicines under evaluation
- Medicines for use outside the EU
- ▼ Referrals
  - Article 5(3) opinions
  - Combined hormonal contraceptives
  - Periodic safety update report single assessments
  - Post-authorisation safety studies
  - Shortages catalogue
  - Recommendations on medication errors
  - Veterinary medicines
  - Herbal medicines for human use

Home ▶ Find medicine ▶ Human medicines ▶ Referrals

## Combined hormonal contraceptives

[Email](#)
[Print](#)
[Help](#)
[Share](#)

Summary
Key facts
All documents

Current status: European Commission final decision

### Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks

**Product information updated to help women make informed decisions about their choice of contraception**

On 21 November 2013, the European Medicines Agency completed its review of combined hormonal contraceptives (CHCs), particularly of the risk of venous thromboembolism (VTE or blood clots in veins) associated with their use. The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that the benefits of CHCs in preventing unwanted pregnancies continue to outweigh their risks, and that the well-known risk of VTE with all CHCs is small.

The review has reinforced the importance of ensuring that clear and up-to-date information is provided to women who use these medicines and to the healthcare professionals giving advice and clinical care.

The product information of CHCs has been updated to help women make informed decisions about their choice of contraception together with their healthcare professional. It is important that women are made aware of the risk of VTE and its signs and symptoms, and that doctors take into consideration a woman's individual risk factors when prescribing a contraceptive. Doctors should also consider how the risk of VTE with a particular CHC compares with other CHCs (see table below).

The review also looked at the risk of arterial thromboembolism (ATE, blood clots in arteries, which can potentially cause a stroke or heart attack). This risk is very low and there is no evidence for a difference in the level of risk between products depending on the type of progestogen.

The CHMP opinion, in agreement with the previous recommendation by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), was sent to the European Commission, which adopted on 16 January 2014 a legally binding decision to update the product information of all CHCs throughout the EU.

▶ [Expand all items in this list](#)

- ✚ [Information to patients](#)
- ✚ [Information to healthcare professionals](#)
- ✚ [More about the medicine](#)
- ✚ [More about the procedure](#)

**More information on combined hormonal contraceptives**

- ▶ [Evra: EPAR](#)
- ▶ [Ioa: EPAR](#)
- ▶ [Zoely: EPAR](#)
- ▶ [Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 18-21 November 2013 \(22/11/2013\)](#)
- ▶ [PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives \(CHCs\) continue to outweigh risks \(11/10/2013\)](#)
- ▶ [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 7-10 October 2013 \(11/10/2013\)](#)
- ▶ [Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\) 4-7 February 2013 \(08/02/2013\)](#)
- ▶ [European Medicines Agency starts safety review of Diane 35 and its generics \(08/02/2013\)](#)
- ▶ [Combined hormonal contraceptives](#)



<http://www.ema.europa.eu/>

## PRAC recommendations on safety signals

9	<a href="#">List of signals discussed at PRAC since September 2012</a>			
10				
11	<b>Introduction:</b>			
12	<p>Each month the PRAC analyses, prioritises and evaluates safety signals concerning medicinal products authorised in the EU. This assessment may result in various recommendations, including an update of the product information (summary of product characteristics and package leaflet). The table below is a cumulative list of signals discussed at PRAC since its establishment. It is updated after each CHMP/CMDh meeting. PRAC recommendations on signals adopted each month are published here [<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp</a>] after the relevant plenary meeting. When changes to the product information are recommended, the full text of the recommendation is published. Further information on each recommendation is provided in the PRAC minutes. Please note that some of the signals listed below are still under assessment by PRAC. For those, an update of the product information may be recommended at a later stage, when the PRAC has concluded the assessment.</p>			
13				
14				
15	<b>References:</b>			
16	Directive 2001/83/EC			
17	<a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110721:EN:PDF</a>			
18	Regulation (EC) No 726/2004			
19	<a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2004R0726:20120702:EN:PDF</a>			
20	Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012			
21	<a href="http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF">http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF</a>			
22	Module IX – Signal management of the guideline on good pharmacovigilance practices (GVP).			
23	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf</a>			
24	Questions and Answers on signal management			
25	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf</a>			
26				
27	<b>INN</b>	<b>Signal</b>	<b>PRAC meeting</b>	<b>Update of product information recommended by PRAC</b>
462	Rivaroxaban	Pulmonary alveolar haemorrhage	<a href="#">04-07 May 2015 PRAC meeting minutes</a>	No
463	Rivaroxaban	Spontaneous spinal haematoma	<a href="#">08-11 February 2016 PRAC meeting minutes</a>	No
464	Rivaroxaban	Spontaneous splenic rupture/haemorrhage	<a href="#">07-10 July 2014 PRAC meeting minutes</a>	No



## Schulungsmaterial Die Blaue Hand

**PATIENTENAUSWEIS** 520 37083

**Pradaxa®**  
Dabigatranetexilat

- Führen Sie den Patientenausweis immer mit sich
- Stellen Sie sicher, dass Sie die aktuellste Version verwenden

25.04.2014 

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

Ihr Arzt hat bei Ihnen eine Behandlung mit Pradaxa® (Dabigatranetexilat) begonnen. Damit Sie Pradaxa® sicher anwenden können, beachten Sie bitte die wichtigen Informationen auf der Innenseite dieses Ausweises.

Dieser Patientenausweis enthält wichtige Informationen über Ihre Behandlung. Bitte tragen Sie ihn jederzeit bei sich, um medizinisches Fachpersonal über Ihre Einnahme von Pradaxa® zu informieren.



**Patientenausweis**

 **Xarelto® 2,5 mg**  
**Xarelto® 15 mg**  
**Xarelto® 20 mg**

- ◆ Tragen Sie diesen Ausweis **ständig** bei sich
- ◆ Zeigen Sie diesen Ausweis **jedem Arzt oder Zahnarzt vor der Behandlung**

**PATIENTEN-  
AUSWEIS**

5 mg und 2,5 mg, 2 x täglich

  
Apixaban

# Informationen für Ärzte zu Sicherheitsaspekten von Arzneimitteln

- Fach- und Gebrauchsinformationen
- Schulungsmaterial 
- Rote-Hand-Briefe / Informationsbriefe 
- weitere: Newsletter (z. B. Drug Safety Mail)  
AkdÄ-Mitteilungen im Deutschen Ärzteblatt  
Artikel in Fachzeitschriften / Drug Bulletins  
Websites: Bundesoberbehörden, EMA  
UAW-Datenbanken  
elektronische Verordnungssysteme

## Rote-Hand-Briefe

- EU: Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)  
Deutschland: Informationsbrief / Rote-Hand-Brief (RHB)
- RHB: neu erkannte erhebliche Gefahren durch Arzneimittel, unmittelbare Änderung der Therapieentscheidungen oder -empfehlungen von Ärzten/Apothekern erforderlich
- in der Regel behördlich angeordnet (EMA, BfArM, PEI)
- Versendung durch pharmazeutische Unternehmer an einzelne Fachgruppen nach Indikation
- verfügbar auf AkdÄ-Website ([www.akdae.de](http://www.akdae.de))
- Newsletter der AkdÄ: Drug Safety Mail





## Schulungsmaterialien („educational material“) (Auszüge BfArM-Homepage)

= ergänzende Informationen, die für die sichere Anwendung bestimmter Arzneimittel von Bedeutung sind und zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation zur Verfügung gestellt werden müssen.



- möglicher Bestandteil des Risikomanagementplans (RMP) („additional risk minimisation measure“)
- Schulungsmaterial kann aus Sicht der Behörden erforderlich sein, damit Nutzen-Risiko-Verhältnis für Arzneimittel als „positiv“ beurteilt werden kann.

# Schulungsmaterial und weitere Broschüre des Herstellers mit ähnlichen Inhalten



## Sicherheitshinweise zur Anwendung von **Xarelto® (Rivaroxaban)** ▼ für den behandelnden Arzt

Dieses Schulungsmaterial wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) angeordnet. Freigabe durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.




**Alles auf einen Blick**

Unter den NOAK:  
Die größte Erfahrung.  
Die meisten Indikationen.  
Millionen Patienten weltweit\*



- Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht valvulärem VHF
- Behandlung von TVT und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE
- Behandlung von LE und Sekundär-Prophylaxe von TVT und LE
- Thrombose-Prophylaxe nach elektiver HTEP/KTEP
- Sekundär-Prophylaxe nach ACS mit erhöhten kardialen Biomarkern

11/15

\* Patientenzahl basierend auf Schätzungen aufgrund interner Berechnungen von IMS Health MIDAS. Database Monthly Sales



**Vertrauen in Fortschritt**

# Beispiel Gilenya® (Fingolimod): übersichtliche Darstellung vorgeschriebener Untersuchungen



Die Therapiebegleitung auf einen Blick

## Die Therapiebegleitung auf einen Blick

Während der Behandlung mit Fingolimod erfolgen begleitende Untersuchungen. Diese Therapiekontrolle dient dazu, potenziell auftretende Nebenwirkungen zu erkennen und einen optimalen Therapieverlauf sicherzustellen. Damit der Therapieverlauf genau beobachtet werden kann, sind verschiedene Untersuchungen vor Therapiebeginn (Phase 1), bei Erstgabe (Phase 2) und während der gesamten Behandlungsdauer mit Fingolimod (Phase 3) erforderlich.

Um sicherzustellen, dass Ihre Patienten jederzeit über die Therapie mit Fingolimod informiert sind, ist es erforderlich, ihnen die Erinnerungskarte für Patienten zu übergeben. Diese stellt Ihnen Novartis zur Verfügung.

Phase 1: Voruntersuchungen	Phase 2: Erste Gabe von Fingolimod	Phase 3: Regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach			
	1. Therapietag	1. Monat	3.–4. Monat	6. / 9. / 12. Monat	Regelmäßige Kontrolluntersuchungen
Neurologische Untersuchung <sup>1</sup> Blutuntersuchung <sup>2</sup> Schwangerschaftstest <sup>3</sup>	Neurologische Untersuchung 6 h Überwachung / EKG <sup>4</sup>	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung <sup>2</sup>	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung <sup>2</sup> Augenuntersuchung <sup>6</sup>	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung <sup>2</sup>	Neurologische Untersuchung Blutuntersuchung <sup>2</sup> Augenuntersuchung <sup>6</sup>
<b>Risikopatienten</b> Kardiale Untersuchung <sup>7</sup> Augenuntersuchung <sup>8</sup>					<b>Risikopatienten</b> Augenuntersuchung <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Untersuchung und allgemeine Anamnese; Befunde Risikopatienten: Immunsuppressiva, Impfstatus. <sup>2</sup>Labor: großes Blutbild, Immunstatus, insb. Lymf. <sup>3</sup>EKG und Blutdruckmessung vor und 6 Stunden nach der ersten Dosis, (Echtzeit-) 3–4 Monaten, beim Augenarzt. <sup>4</sup>Kardiale Untersuchung bei Patienten mit einem

kardialen Risiko. <sup>5</sup>Diabetes mellitus, Uveitis; Medikation: Klasse Ia + III Antiarrhythmika, Kalziumkanal-Blocker, Beta-Blocker, Phosphatasehemmer, Varizella zoster virus Antikörper, Leberenzyme. <sup>6</sup>Ausschluss einer Schwangerschaft, Kontrazeption sicherstellen. <sup>7</sup>EKG-Überwachung und stündliche Messungen von Puls und Blutdruck während der ersten 6 Stunden. <sup>8</sup>Labor: Leberenzyme. <sup>9</sup>nach kardialen Risiko. <sup>9</sup>Augenuntersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Uveitis. 9. Labor: großes Blutbild und Leberenzyme.

# Schulungsmaterial: Wo zu finden?

## Schulungsmaterialien (educational material)

🏠 [STARTSEITE](#) → [ARZNEIMITTEL](#) → [PHARMAKOVIGILANZ](#) → [RISIKOINFORMATIONEN](#)  
→ [SCHULUNGSMATERIALIEN \(EDUCATIONAL MATERIAL\)](#)



Schulungsmaterialien (sog. „educational material“) sind ergänzende Informationen, die für die sichere Anwendung des betreffenden Arzneimittels von Bedeutung sind und zusätzlich zur Fach- und Gebrauchsinformation für bestimmte Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden müssen. Ergänzendes Schulungsmaterial ist bei zentral zugelassenen Arzneimitteln, seltener auch bei solchen, die andere Zulassungsverfahren durchlaufen haben, möglicher Bestandteil der 2005 eingeführten Risikomanagementpläne (RMP). Die Nutzung von Educational Material stellt eine über die Kenntnisnahme der Produktinformation hinausgehende Risikominimierungsmaßnahme („additional risk minimisation measure“) dar. Die Bereitstellung solcher ergänzender Schulungsmaterialien ist in bestimmten Fällen aus Sicht der Behörden erforderlich, damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel als positiv beurteilt werden kann.

Die Rechtsgrundlagen für die an den Zulassungsinhaber gerichtete Auflage zur Erstellung von Schulungsmaterialien finden sich für die zentralen Zulassungsverfahren im Artikel 21 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Verbindung mit Artikel 104 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer jeweils aktuellen Fassung bzw. für national, dezentral oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassene Arzneimittel in § 63 b) sowie § 28 Absatz 3 a) und b) AMG.

Das [BfArM](#) stellt an dieser Stelle eine Tabelle mit den Wirkstoffen - basierend auf der entsprechenden Zusammenstellung der [EMA](#) für zentral zugelassene Arzneimittel - zur Verfügung, für die Schulungsmaterialien angeordnet worden sind. Die Liste enthält zusätzlich Substanzen, die andere Zulassungsverfahren durchlaufen haben und für die die Bereitstellung von Schulungsmaterial ebenfalls beauftragt worden ist. Der Inhalt dieser Schulungsmaterialien unterliegt der Genehmigung durch das [BfArM](#). Die Liste wird in regelmäßigen Abständen ergänzt und fortgeschrieben.

### Service

- [Wirkstoffe und Warenzeichen, für die die Erstellung von Schulungsmaterialien beauftragt worden ist \(PDF, 235KB, Datei ist barrierefrei / barrierearm\)](#)
- [Harmonisiertes Schulungsmaterial](#)
- [FAQ Educational Material \(beauftragte Schulungsmaterialien\)](#)

# Auf einen Blick in den USA: Highlights of prescribing information

## XARELTO®

(rivaroxaban) tablets, for oral use

Revised: 09/2015  
038571-150812

### HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XARELTO® (rivaroxaban) safely and effectively. See full prescribing information for XARELTO.

XARELTO (rivaroxaban) tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2011

**WARNING: (A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS, (B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA**

*See full prescribing information for complete boxed warning*

**(A) PREMATURE DISCONTINUATION OF XARELTO INCREASES THE RISK OF THROMBOTIC EVENTS**

Premature discontinuation of any oral anticoagulant, including XARELTO, increases the risk of thrombotic events. To reduce this risk, consider coverage with another anticoagulant if XARELTO is discontinued for a reason other than pathological bleeding or completion of a course of therapy (2.2, 2.6, 5.1, 14.1).

**(B) SPINAL/EPIDURAL HEMATOMA**

Epidural or spinal hematomas have occurred in patients treated with XARELTO who are receiving neuraxial anesthesia or undergoing spinal puncture. These hematomas may result in long-term or permanent paralysis (5.2, 5.3, 6.2).

Monitor patients frequently for signs and symptoms of neurological impairment and if observed, treat urgently. Consider the benefits and risks before neuraxial intervention in patients who are or who need to be anticoagulated (5.3).

### RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.8)

01/2015

### INDICATIONS AND USAGE

XARELTO is a factor Xa inhibitor indicated:

- to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation (1.1)
- for the treatment of deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), and for the reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE (1.2, 1.3, 1.4)
- for the prophylaxis of DVT, which may lead to PE in patients undergoing knee or hip replacement surgery (1.5)

## XARELTO® (rivaroxaban) tablets

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Take 15 mg and 20 mg tablets with food; take 10 mg tablets with or without food (2.1)
- **Nonvalvular Atrial Fibrillation:**
  - o For patients with CrCl >50 mL/min: 20 mg orally, once daily **with the evening meal** (2.3)
  - o For patients with CrCl 15 - 50 mL/min: 15 mg orally, once daily **with the evening meal** (2.3)
- **Treatment of DVT, PE, and Reduction in the Risk of Recurrence of DVT and of PE:** 15 mg orally twice daily with food for the first 21 days for the initial treatment of acute DVT or PE. After the initial treatment period, 20 mg orally once daily with food for the remaining treatment and the long-term reduction in the risk of recurrence of DVT and of PE. (2.4)
- **Prophylaxis of DVT Following Hip or Knee Replacement Surgery:** 10 mg orally, once daily with or without food (2.5)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 10 mg, 15 mg, and 20 mg (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding (4)
- Severe hypersensitivity reaction to XARELTO (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Risk of bleeding: XARELTO can cause serious and fatal bleeding. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.2)
- Pregnancy-related hemorrhage: Use XARELTO with caution in pregnant women due to the potential for obstetric hemorrhage and/or emergent delivery. Promptly evaluate signs and symptoms of blood loss. (5.7)
- Prosthetic heart valves: XARELTO use not recommended (5.8)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reaction (>5%) was bleeding. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors and inducers: Avoid concomitant use (7.1, 7.2)
- Anticoagulants: Avoid concomitant use (7.3)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing mothers: discontinue drug or discontinue nursing (8.3)
- Renal impairment: Avoid or adjust dose based on CrCl (8.7)
- Hepatic impairment: Avoid use in patients with Child-Pugh B and C hepatic impairment or with any degree of hepatic disease associated with coagulopathy (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 09/2015

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

**BUNDESÄRZTEKAMMER**

**Mitteilungen**

**ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT**

„Aus der UAW-Datenbank“

## Medikamentös-toxische Kardiomyopathie mit kardiogenem Schock unter Quetiapin

**Quetiapin: Indikation, Verordnungszahlen, Nebenwirkungen**  
Quetiapin gehört zu den Antipsychotika der zweiten Generation (second generation antipsychotics, SGA, früher: atypische Antipsychotika) und ist chemisch verwandt mit Clozapin und Ziprasidon (trizyklische Antipsychotika). Es ist zugelassen zur Behandlung der Schizophrenie. Bei bipolaren Störungen ist es außerdem indiziert zur Behandlung und Rückfallprävention von manischen oder schweren depressiven Episoden (1). Je nach Indikation liegt die empfohlene Dosis zur Erhaltungstherapie bei 150 bis 800 mg. Quetiapin ist in Deutschland vor Olanzapin und Risperidon das mit Abstand häufigsten verordnete Antipsychotikum (2).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Quetiapin ( $n = 10$ ) sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme, Erhöhung von Gesamtcholesterin (über LDL) und Triglyceriden im Serum, verringertes Hämoglobin, extrapyramidale Symptome. Beim Beenden einer Behandlung können Absetzsymptome auftreten. Als kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind in der Fachinformation Bradykardie, orthostatische Hypotonie und venöse Thromboembolien. (1)

**Fallbericht**

Der AkdÄ wurde der Fall einer 30-jährigen Patientin berichtet (DE-DOGMA-165956), die unter Behandlung einer Psychose mit 600 mg Quetiapin pro Tag über vier Monate eine schwere Kardiomyopathie entwickelt hat. Bei der anamnese physisch gesunden Patientin hatte vor Therapiebeginn echokardiographisch ein unvollständiger Befund mit guter Links- und Rechtsventrikelfunktion. Die Einnahme anderer langfristig kardiotoxischer Narkotika ist nicht dokumentiert. Unter Behandlung mit Quetiapin hatte die Patientin dann über mehrere Wochen zunehmende Luftnot verspürt. Nachdem bei einer ambulanten Echokardiographie eine hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion mit geringem Perikarderguss festgestellt wurde, erfolgte die stationäre Aufnahme. Im Krankenhaus zeigte sich ein manifeste kardiogene Schock (Schokindex NT-pro-BNP 14.534 ng/l). Eine kardiale MRT-Untersuchung ergab Hinweise auf eine zugrunde liegende inflammatorische Kardiomyopathie („Noncompaction-Kardiomyopathie“ (NCCM; genetisch bedingte, aber auch erworben) oder eine myokardiale Speicherkrankung, die Koronarangiographie wurde eine stenosierende KHK ausgeschlossen. Den linksventrikulären Myokardblossing ergab sich kein Hinweis auf akute oder chronische Entzündungsreaktion oder eine Infektion mit

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 113 | Heft 38 | 23. September 2016

diotropen Viren. Unter dem Verdacht auf eine durch Quetiapin induzierte medikamentös-toxische Kardiomyopathie wurde die antipsychotische Medikation auf Aripiprazol umgestellt. Neben einer medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz wurde der Patientin eine Restriktion der Trinkmenge und körperliche Schonung verordnet. Zusätzlich wurde sie primär-prophylaktisch mit einer Defibrillator-Weste\* versorgt.

Unter diesen Maßnahmen kam es klinisch und echokardiographisch zu einer Befundbesserung und das NT-pro-BNP ab laborchemischer Verlaufskontrollen der Herzinsuffizienz war rückläufig. Über einen Zeitraum von sechs Monaten konnte die Herzinsuffizienzmedikation schrittweise ausgeschlichen werden. Echokardiographisch war eine Erholung der linksventrikulären Funktion zu verzeichnen, die zuletzt bei der inzwischen wieder asymptomatischen Patientin (NYHA I) mit einer Ejektionsfraktion von 57 % wieder normal war.

\*Eine Defibrillator-Weste erkennt ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern mit Hilfe von eingeklebten Elektroden. Im Alarmfall wird dann an die Defibrillatorelektroden ein elektrischer Strom geleitet, um eventuelle lebensbedrohliche Arrhythmien zu beheben.

Herausgegeben von der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

# AVP

## Arzneiverordnung in der Praxis

Jahrgang 43 – Ausgabe 3  
Juli 2016

Übersichten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 38–2016

08.11.2016

### Rote-Hand-Brief zu Otezla® (Apremilast): neue Hinweise zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten

Otezla® (Apremilast) ist allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es ist ebenfalls indiziert bei mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis, wenn andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA) nicht wirksam waren, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (mit oder ohne Depression in der Anamnese) in klinischen Studien und nach Markteinführung (Häufigkeit  $\geq 1/1000$  bis  $\leq 1/100$ ). Auch Fälle von vollendetem Suizid wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Apremilast behandelt wurden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Symptomen oder bei Einnahme von Arzneimitteln, die psychiatrische Symptome verursachen können, ist der Nutzen von Apremilast sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen. Die Behandlung mit Apremilast sollte abgebrochen werden, wenn neue psychiatrische Symptome oder eine Verschlechterung bestehender Symptome auftreten oder Suizidgedanken oder ein Suizidversuch festgestellt werden. Patienten und Pflegekräfte sollten angewiesen werden, den verschreibenden Arzt über jegliche Verhaltens- oder Stimmungsänderungen oder Anzeichen von Suizidgedanken zu informieren.

Newsletter nicht lesbar? [Newsletter-Archiv online](#)

60-3  
Shaft e.V. Published  
Hilberg - all rights

U. M. Stamer<sup>1</sup> · U. Gundert-Remy<sup>2</sup> · E. Biermann<sup>3</sup> · J. Erlenwein<sup>4</sup> · W. Melßner<sup>5</sup> · S. Wirtz<sup>6</sup> · T. Stammschulte<sup>7</sup>

- <sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselklinik und Departement für Klinische Forschung, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Schweiz
- <sup>2</sup>Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland
- <sup>3</sup>Richtstellung, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg, Deutschland
- <sup>4</sup>Klinik für Anästhesiologie, Unswestzahnmedizin Cottbus, Cottbus, Deutschland
- <sup>5</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Unswestzahnklinikum Jena, Jena, Deutschland
- <sup>6</sup>Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

## Metamizol

### Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose

Metamizol ist ein wirksames Schmerzmittel, das in Deutschland seit fast 20 Jahren in Deutschland und der Schweiz kontinuierlich zunehmen [7, 24], sollte auch zukünftig mit steigenden Fallzahlen gerechnet werden.

**Methodik**

Da Agranulozytosen sehr selten sind und Metamizol ein bereits seit vielen Jahrzehnten eingeführtes Medikament ist, liegen keine prospektiven klinischen Untersuchungen zu schweren metamizolbedingten Nebenwirkungen vor. Un-

ter Berücksichtigung von Fallberichten, Übersichtsartikeln und epidemiologischen Untersuchungen zu Metamizol wurde eine Literaturrecherche der Veröffentlichungen der letzten Jahre durchgeführt. Es wurden Informationen zur Symptomatik und Diagnose einer Agranulozytose und zur Durchführung von Blutbildkontrollen evaluiert.

**Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation**

Im Musterfot für die Metamizol-Fachinformation heißt es:

Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.

Für die behandelnden Ärzte bleibt unklar, was dies konkret bedeutet. Dazu keine konkreteren Angaben zu Intervallen und Häufigkeit von Blutbildkontrollen gemacht werden, liegt vor allem an fehlenden Studien, auf die man sich stützen könnte. So wird in der klinischen Praxis die Durchführung von Blutbildkontrollen vermutlich häufig nicht konform mit der Fachinformation gehandhabt. Da eine Agranulozytose auch schon kurz nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol auftreten kann, stellt sich auch die Frage, ab welcher Behandlungsdauer

Arbeitskreis  
Schmerztherapie

Published online: 20 October 2016



# Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 120864 • 10598 Berlin

Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Per E-Mail senden

Drucken

## Patient / in

Initialen  Geburtsdatum

Geschlecht  w  m Schwangerschaft  Monat

Gewicht  kg Größe  cm

## Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am  Dauer

## Arzneimittel (Genauere Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)

1   
2   
3

Applikation

Dosierung

Dauer der Anwendung von bis

Indikation

4  5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

## Folgen der vermuteten UAW

- Tod (Sektion:  ja  nein)
- lebensbedrohend
- ohne Schaden erholt
- Krankenhausaufenthalt
- Krankenhausaufenthalt verlängert
- noch nicht erholt
- bleibende Schäden oder Behinderung
- medizinisch schwerwiegend
- Sonstiges:
- unbekannt

## Therapieabbruch nach UAW

ja  nein  keine Angabe

## Besserung nach Therapieabbruch

ja  nein  keine Angabe

## Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja  nein  keine Angabe

Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Name des Arztes:

Klinik:  ja  nein

Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail:

Unterschrift

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

[thomas.stammschulte@akdae.de](mailto:thomas.stammschulte@akdae.de)