

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2021

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Ein Jahr Impfen gegen COVID-19 03

Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer (SGLT2-Inhibitoren)  
und das Auftreten von diabetischer Ketoazidose (DKA) 04

Verordnungsqualität oraler Fluorchinolone in den deutschen  
Bundesländern 2014 bis 2019 15

Sicherheit, Immunogenität und Austauschbarkeit von Biosimilars – mono-  
klonale Antikörper und Fusionsproteine mit Antikörperanteil im Fokus 19

## FORSCHUNG

Weiterentwicklung und Einsatz massenspektrometrisch basierter  
Screeningverfahren zum Nachweis toxikologisch bedenklicher  
N-Nitrosamine in Arzneimitteln 25

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI 31

## PRAC-MELDUNGEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren –  
Oktober bis Dezember 2021 32

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus  
den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 34

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 47

### 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. Walburga Lütkehermölle,  
Pharmakovigilanz BfArM

Dr. Corinna Volz-Zang, Pressestelle PEI  
Tel.: +49-(0)6103-77-1030  
E-Mail: [Corinna.Volz-Zang@pei.de](mailto:Corinna.Volz-Zang@pei.de)  
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmakovigilanz PEI

### LAYOUT

FOCON GmbH, 52062 Aachen

### VERTRIEB UND ABONNENTENSERVICE

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

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

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

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

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

### NACHDRUCK

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

Die Verwendung der neutralen Begriffe „Patient“, „Arzt“ etc. umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und 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: [amk@arzneimittelkommission.de](mailto:amk@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 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 [www.nebenwirkungen.bund.de](http://www.nebenwirkungen.bund.de) erreichbar.

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

## // Ein Jahr Impfen gegen COVID-19 //

Liebe Leserinnen und Leser,

ein Jahr ist es her: Am 27.12.2020 startete in Deutschland die Impfkampagne gegen COVID-19. Vier Impfstoffe wurden seit Beginn der Pandemie in Europa zugelassen. Das Ziel war klar: Ein möglichst hoher Anteil der Bevölkerung sollte zügig durch Impfung geschützt, so die gesundheitliche Bedrohung von der Bevölkerung abgewendet und das Gesundheitssystem vor Überlastung bewahrt werden.

Die Expertinnen und Experten der nationalen Arzneimittelbehörden in der Europäischen Union haben sich von Beginn der Pandemie an mit höchstem Engagement dafür eingesetzt, eine zeitnahe Zulassung in der Qualität hochwertiger, wirksamer und gut verträglicher Impfstoffe zu ermöglichen. Die Expertinnen und Experten der Arzneimittelsicherheit haben sowohl auf nationaler Ebene als auch gemeinsam für Europa im Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) von Beginn an die Verdachtsfallmeldungen zu Impfstoffnebenwirkungen und -komplifikationen mit höchster Priorität beobachtet, auch sehr seltene Nebenwirkungen frühzeitig erkannt und Maßnahmen zur Risikominimierung eingeleitet.

Ein wichtiger Baustein einer erfolgreichen Impfkampagne ist das Vertrauen der Bürgerinnen und Bürger in die Impfstoffe. Vorbehalte gab es in der Bevölkerung von Beginn an wegen der Neuartigkeit der Impfstoffplattformen RNA- und Vektorimpfstoffe. Intensive Anstrengungen wurden von allen Seiten unternommen, um durch umfangreiche Informationen und maximal mögliche Transparenz für Vertrauen in die Impfstoffe gegen COVID-19 zu sorgen. Das Paul-Ehrlich-Institut, das in Deutschland für die Bewertung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe zuständig ist, informiert in seinen Sicherheitsberichten ([www.pei.de/sicherheitsbericht](http://www.pei.de/sicherheitsbericht)) über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen der in Deutschland zugelassenen und verfügbaren COVID-19-Impfstoffe seit Beginn der Pandemie.

Mit intensiven Anstrengungen aller Beteiligten im Gesundheitssystem wird weiter das Mögliche getan werden, die für eine erfolgreiche Pandemiebekämpfung erforderlichen Impfquoten in Deutschland zu erreichen. Auch die schnelle und professionelle Unterstützung der Entwicklung und die Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von COVID-19 zeigt Erfolge. Inzwischen stehen erste Arzneimittel zur Verfügung, um bei frühem Einsatz schwere Verläufe von COVID-19 zu verhindern. Durch wirksame und sichere Impfstoffe vor COVID-19 zu schützen und effektive Behandlungsmöglichkeiten zur Behandlung von COVID-19 bereitzustellen, muss unser gemeinsames Ziel sein.

Prof. Dr. Klaus Cichutek und Prof. Dr. Karl Broich

## // Natrium-Glukose-Co-Transporter-2-Hemmer (SGLT2-Inhibitoren) und das Auftreten von diabetischer Ketoazidose (DKA) //

T. MEIER

W. SEEMANN

(BfArM)

**In Deutschland nehmen SGLT2-Inhibitoren mit ca. 179 Millionen verordneter Tagesdosen im Jahr 2019 Platz vier der meistverordneten Antidiabetika ein und ihre Verordnung steigt stetig. Im Jahr 2015 wurde in einem europäischen Risikobewertungsverfahren festgestellt, dass es unter der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zu einem vermehrten Auftreten von diabetischer Ketoazidose (DKA) bei Diabetikern kommen kann – dies zum Teil auch ohne die übliche massive Erhöhung der Blutglukosekonzentration. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren und dem Auftreten von DKA sowie die weiteren Erkenntnisse zu diesem Risiko nach Abschluss des Risikobewertungsverfahrens werden im Rahmen dieses Artikels näher beleuchtet.**

### **SGLT2-INHIBITOREN IN DER EUROPÄISCHEN UNION UND DEUTSCHLAND**

Bei Natrium-Glukose-Co-Transportern (Sodium-glucose co-transporters, SGLT) gibt es zwei Vertreter, die derzeit als Angriffspunkte für Arzneimittel genutzt werden – SGLT1 und SGLT2. Transporter vom Typ SGLT2 sitzen vorwiegend in den proximalen Tubuli der Nieren und sind dort für die Rückresorption von etwa 90 Prozent der Glukose aus dem Harn verantwortlich.<sup>1</sup> Die verbleibenden zehn Prozent werden über Transporter vom Typ SGLT1 resorbiert. Im Dünndarm sorgt SGLT1 zudem für die Absorption von Glukose aus der Nahrung.

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen entwickelt, die SGLT2 selektiv hemmen. SGLT2-Inhibitoren senken den Blutzucker, indem sie zum Großteil die Rückresorption von Glukose in den Nieren hemmen und dadurch deren Ausscheidung fördern. Das Ausmaß der Glukoseausscheidung ist dabei abhängig von der in den kapillaren Gefäßknäueln (Glomeruli) der Nierenkörperchen gefilterten Glukosemenge, die wiederum von der Höhe der Blutglukose und dem Blutdurchfluss durch die Nieren abhängt. Durch ihre blutzuckersenkende Wirkung sind sie für die Behandlung eines Diabetes mellitus geeignet. Ihre Wirkung hängt aber von der Funktionstüchtigkeit der Nieren ab und verringert sich mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate.

Die Ausscheidung von Glukose bewirkt eine osmotische Diurese (erhöhte Flüssigkeitsausscheidung) und dadurch ein erhöhtes Urin- und vermindertes Blutvolumen.<sup>2</sup> Die Elimination von Glukose als Energielieferant kann die beobachtete Gewichtsreduktion unter SGLT2-Inhibitoren erklären. Mit der Reduzierung des Blutvolumens ist die Senkung des Blutdruckes und eine Entlastung des Herzens erklärbar. Neben der osmotischen Diurese und den damit verbundenen Effekten auf den Kreislauf werden viele weitere Mechanismen postuliert, welche die beobachtete positive Wirkung von SGLT2-Inhibitoren auf das Herz – und die ebenfalls beobachtete positive Wirkung auf die Nieren – bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern erklären können. Für eine Nierenprotektion werden unter anderem geänderte Rückkopplungsmechanismen zwischen Tubulus und Glomerulum diskutiert, die zu einer Verengung der zuführenden Nierengefäße und damit zu einer Senkung des Druckes im Glomerulum führen.<sup>3</sup> Der Beitrag, den die verschiedenen Mechanismen leisten, ist allerdings unklar.<sup>4</sup>

Derzeit sind fünf SGLT2-Hemmer in der Europäischen Union für die Behandlung des Diabetes mellitus

zugelassen: Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin und Sotagliflozin (Übersicht Tabelle 1). Die ersten vier Wirkstoffe stellen selektive SGLT2-Inhibitoren dar, während Sotagliflozin neben SGLT2 auch SGLT1 hemmt. Die Vertreter dieser neuesten Substanzklasse in der antidiabetischen Therapie werden auch als Gliflozine bezeichnet. Sie werden vornehmlich zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) eingesetzt. Einige Vertreter kommen aufgrund positiver Eigenschaften auf Herz und Niere ebenfalls zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz und der chronischen Niereninsuffizienz zum Einsatz.

**Tabelle 1: Übersicht über die in der EU verfügbaren SGLT2-Inhibitoren**

Quelle: Unionsregister für Humanarzneimittel<sup>5-9</sup>

Wirkstoff	Zielprotein(e)	Präparatname der Mono-produkte	Zugelassene Indikationen in der EU
Dapagliflozin	SGLT2	Forxiga®	T2DM bei Erwachsenen seit 11/11/2012 T1DM bei Erwachsenen seit 20/03/2019* Herzinsuffizienz seit 03/11/2020 chron. Niereninsuffizienz seit 05/08/2021 T2DM bei Kindern ab 10 Jahren seit 25/10/2021
Canagliflozin	SGLT2	Invokana®	T2DM bei Erwachsenen seit 15/11/2013
Empagliflozin	SGLT2	Jardiance®	T2DM bei Erwachsenen seit 25/05/2014 Herzinsuffizienz seit 21/06/2021
Ertugliflozin	SGLT2	Steglatro®	T2DM bei Erwachsenen seit 21/03/2018
Sotagliflozin	SGLT1/SGLT2	Zynquista®	T1DM bei Erwachsenen seit 26/04/2019

T1DM = Typ-1-Diabetes mellitus, T2DM = Typ-2-Diabetes mellitus, SGLT = Natrium-Glukose-Co-Transporter

\*Rücknahme der Zulassung am 25.10.2021

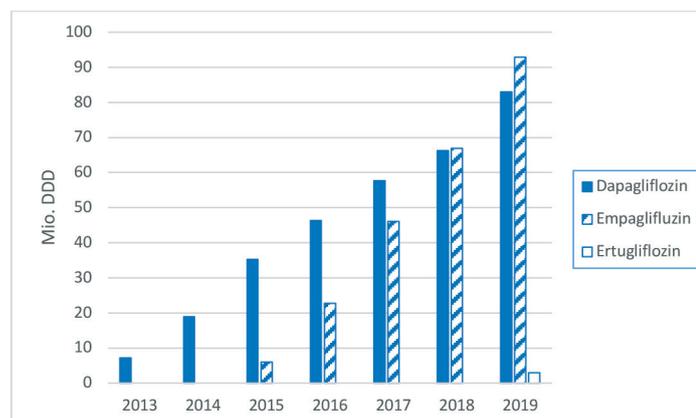
In Deutschland nimmt die Verordnung von SGLT2-Inhibitoren seit ihrer Markteinführung stetig zu (Abbildung). Im Jahr 2019 wurden basierend auf Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) ca. 179 Millionen Tagesdosen verordnet.<sup>10</sup> Als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren kam Dapagliflozin 2012 in Deutschland auf den Markt. Der zweite Vertreter Canagliflozin folgte Ende 2013, wurde vom

Hersteller im September 2014 jedoch aus Erstattungsgründen wieder aus dem deutschen Handel genommen.<sup>11</sup> Verordnungsstärkster Vertreter ist inzwischen das 2014 zugelassene Empagliflozin, während Ertugliflozin aktuell noch eine untergeordnete Rolle spielt. Sotagliflozin wurde bislang nicht in den deutschen Markt eingeführt.

**Abbildung:**  
GKV-Verordnungen der in Deutschland verfügbaren SGLT2-Inhibitoren von 2013 bis 2019

Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen (DDD) in Millionen

Quelle: Grafik erstellt anhand der Daten im Arzneiverordnungs-Report (Ausgaben 2014 bis 2020)



### **DIE DIABETISCHE KETOAZIDOSE**

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine bekannte, z. T. schwerwiegende, akute Stoffwechsellage bei Patienten mit Diabetes mellitus.<sup>12</sup> Sie entsteht bei einem absoluten (T1DM) oder relativen (T2DM) Insulinmangel, wenn die Glukose im Blut nicht für die Körperzellen verfügbar gemacht werden kann und die Zellen zur Energiegewinnung auf Fettsäuren aus dem Fettgewebe zurückgreifen müssen. Die Verstoffwechslung der Fettsäuren führt zu einer vermehrten Bildung von Ketonkörpern, die das Blut ansäuern. Der Blut-pH-Wert sinkt. Es kommt zur Azidose.

Typisch und diagnostisch wegweisend für eine DKA ist, dass es bei Diabetikern trotz eines massiv erhöhten Blutglukosespiegels (> 250 mg/dl) aufgrund des Insulinmangels zu einer Glukoseverarmung in den Zellen kommt. Neben dem Auftreten von Ketonkörpern in Blut und Urin ist diese Hyperglykämie diagnostisch entscheidend. Eine DKA tritt bei Typ-1-Diabetikern wesentlich häufiger auf als bei Typ-2-Diabetikern. Die Inzidenz der DKA wird bei T1DM auf ca. 20 Ereignisse pro 1.000 Patientenjahre geschätzt.<sup>13</sup> Das Auftreten einer DKA bei T2DM ist wesentlich seltener. In der Vergangenheit wurden Inzidenzen von unter zwei Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre beobachtet.<sup>14, 15</sup>

### **DAS RISIKOBEWERTUNGSVERFAHREN ZU DKA UNTER SGLT2-INHIBITOREN**

Fälle von DKA unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA im Mai 2015 in EudraVigilance, der europäischen Datenbank für Arzneimittelnebenwirkungen, identifiziert. Im selben Monat gab die US-amerikanische Arzneimittel Behörde FDA eine Sicherheitswarnung zu DKA für diese therapeutische Klasse heraus. Die Vermutung, dass es sich bei den Berichten nicht um die bekannte Komplikation eines Diabetes mellitus, sondern um eine unerwünschte Arzneimittelwirkung handelte, ergab sich aus (i) der höheren Anzahl an betroffenen Patienten mit T2DM und (ii) dem teilweise atypischen Erscheinungsbild mit nur mäßig erhöhten Blutzuckerwerten (euglykämische DKA). Es zeigte sich, dass diese atypische Symptomatik die Diagnose verzögerte, sodass schwere und zum Teil lebensbedrohliche Verläufe nicht verhindert werden konnten. Daher leitete die Europäische Kommission am 10. Juni 2015 ein Risikobewertungsverfahren für die Klasse der SGLT2-Inhibitoren ein.<sup>16</sup> Die Bewertung erfolgte auf europäischer Ebene durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und umfasste die zu dem Zeitpunkt in der EU zugelassenen Wirkstoffe Dapagliflozin, Canagliflozin und Empagliflozin. Aufgrund der Dringlichkeit des Sicherheitsrisikos wurden bereits zu Beginn des Verfahrens die medizinischen Fachkreise mittels Informationsbrief auf die Gefahr einer atypischen DKA unter Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren aufmerksam gemacht.<sup>17</sup>

Bei seiner Bewertung berücksichtigte der PRAC Daten aus klinischen Prüfungen, der Literatur und Einzelfallberichte aus der klinischen Praxis. Fälle von DKA traten unter der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zwar mehrheitlich bei Patienten mit T2DM auf, es wurden jedoch auch Fälle bei Patienten mit T1DM identifiziert. Die Bewertung erhärtete den Verdacht eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren und dem Auftreten von z. T. atypischen Ketoazidosen. Als Ergebnis dieses Risikobewertungsverfahrens wurden diabetische Ketoazidosen als Nebenwirkung in die Produktinformation aller SGLT2-Inhibitoren aufgenommen. Zudem erfolgte die Aufnahme eines Warnhinweises, der auf die atypische Symptomatik, die allgemeinen Symptome und mögliche Risikogruppen hinweist (Box 1). Da das DKA-Risiko bei T1DM höher eingestuft wurde als bei Patienten mit T2DM, wurde explizit darauf hingewiesen, dass sich das Anwendungsgebiet von SGLT2-Inhibitoren nicht auf Typ-1-Diabetiker erstreckt.

**Box 1: Auszug aus der Fachinformation von SGLT2-Inhibitoren**

## 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

## Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher verlaufender Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich [Wirkstoffname] erhielten. In einer Reihe von Fällen zeigte sich ein untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl). Ob eine DKA mit größerer Wahrscheinlichkeit bei höheren Dosen von [Wirkstoffname] auftritt, ist nicht bekannt.

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss beim Auftreten von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden. Unabhängig vom Blutzuckerspiegel sollten Patienten beim Auftreten dieser Symptome unverzüglich auf eine Ketoazidose hin untersucht werden.

Bei Patienten, bei denen ein Verdacht auf eine DKA besteht oder eine DKA diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sofort abzusetzen.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist die Behandlung zu unterbrechen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] fortgesetzt werden, sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat.

Vor Beginn einer Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sind Faktoren in der Anamnese des Patienten, die ihn für eine Ketoazidose prädisponieren könnten, abzuwägen.

Zu den Patienten, für die ein erhöhtes Risiko einer DKA bestehen könnte, gehören Patienten mit einer geringen Funktionsreserve der Beta-Zellen (z. B. Patienten mit Typ-2-Diabetes und niedrigem C-Peptid oder latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder Patienten mit anamnestisch bekannter Pankreatitis), Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen, Patienten bei denen die Insulindosis herabgesetzt wird und Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit, einer Operation oder Alkoholmissbrauchs. Bei diesen Patienten sind SGLT-2-Inhibitoren mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor wird bei Patienten nicht empfohlen, die unter der Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor zuvor eine DKA entwickelt hatten, es sei denn, es wurde ein anderer eindeutiger auslösender Faktor ermittelt und beseitigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von [Bezeichnung des Arzneimittels] bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und [Bezeichnung des Arzneimittels] sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Neben der Anpassung der Produktinformation und der Aufnahme der DKA als wichtiges, identifiziertes Risiko in die Risikomanagementpläne aller SGLT2-Inhibitoren wurden umfangreiche zusätzliche Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen beschlossen. Unter anderem wurden die entspre-

chenden Fachkreise im Gesundheitswesen in Deutschland im März 2016 mittels Informationsbrief über die aktualisierten Warnhinweise zum DKA-Risiko in Kenntnis gesetzt.<sup>18</sup> Außerdem wurde die Durchführung von Beobachtungsstudien zur weiteren Abklärung des DKA-Risikos beschlossen. Erste verfügbare Ergebnisse einer geforderten Unbedenklichkeitsstudie zur Quantifizierung des DKA-Risikos bei T2DM sind nachfolgend kurz vorgestellt.

### Quantifizierung des DKA-Risikos unter SGLT2-Inhibitoren

Die Unbedenklichkeitsstudie zu Canagliflozin (EUPAS23705) nutzte Versichertendaten zwischen 04/2013 und 02/2017 aus vier verschiedenen US-Datenbanken. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit einer T2DM-Diagnose. Patienten mit dokumentiertem T1DM oder sekundärem Diabetes vor Therapiebeginn wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen. Bei mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Patienten lag das Risiko für eine DKA zwischen 2,75 und 8,84 Ereignissen pro 1.000 Patientenjahre. Die beobachteten Inzidenzen unter SGLT2-Inhibitoren waren im Vergleich zu den anderen Antidiabetika – außer Insulinen – moderat erhöht. Um eine vergleichende Analyse der verschiedenen Antidiabetika zu ermöglichen, wurden Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen mit Hilfe eines sogenannten propensity scores (PS) ausgeglichen. Die Auswertung aller vier Datenbanken lieferte für SGLT2-Inhibitoren kombinierte Risikoschätzer (hazard ratios, HR) von 1,53 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 1,31–1,79) gegenüber Sulfonylharnstoffen, 1,28 (95%-KI: 1,11–1,47) gegenüber DPP-4-Hemmern, 1,34 (95%-KI: 1,12–1,60) gegenüber GLP-1-Rezeptoragonisten und 1,31 (95%-KI: 1,11–1,54) gegenüber Metformin. Die Auswertung einzelner Gliflozine lieferte vergleichbare Werte, jedoch war die Präzision dieser Ergebnisse gering und die Variabilität zwischen den einzelnen Datenbanken hoch.

Die Beobachtung eines erhöhten DKA-Risikos unter SGLT2-Inhibitoren wurde mittlerweile mehrfach reproduziert – wie beispielsweise in einer weiteren US-amerikanischen Datenbankstudie von 2017 (HR 2,2 gegenüber DPP-4-Hemmern; 95%-KI: 1,4–3,6)<sup>19</sup>, einer schwedisch-dänischen Registerstudie von 2018 (HR 2,14 gegenüber GLP1-Rezeptoragonisten; 95%-KI: 1,01–4,52)<sup>20</sup> und einer britisch-kanadischen Kohortenstudie von 2020 (HR 2,85 gegenüber DPP-4-Hemmern; 95%-KI: 1,99–4,08).<sup>21</sup>

## WEITERE EUROPÄISCHE VERFAHREN NACH 2016

### Fallmeldungen tödlich verlaufender Ketoazidosen

Im Frühjahr 2017 reichte der Zulassungsinhaber von Canagliflozin nach Eingang von Nebenwirkungsmeldungen zu tödlich verlaufenden DKA-Fällen einen Antrag auf Änderung der Produktinformationen ein. Der Warnhinweis in der Fachinformation wurde dahingehend erweitert, dass die unter SGLT2-Inhibitoren auftretenden Ketoazidosen tödlich sein können (Box 2).<sup>22</sup>

#### Box 2: Auszug aus der Fachinformation von Canagliflozin

##### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Diabetische Ketoazidose

Seltene Fälle von diabetischer Ketoazidose (DKA), einschließlich lebensbedrohlicher und tödlich verlaufender Fälle, wurden bei Patienten berichtet, die eine Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren einschließlich [Bezeichnung des Arzneimittels] erhielten. [...]

Nachdem in den jeweiligen periodischen Sicherheitsberichten (PSURs) zu Dapagliflozin und Empagliflozin ebenfalls Berichte von tödlich verlaufenden DKA-Fällen bewertet worden waren, wurden nachfolgend vergleichbare Änderungen in die entsprechenden Produktinformationen aufgenommen.<sup>23, 24</sup>

### Fallmeldungen von DKA im Zusammenhang mit Operationen

Zwei Jahre später, im März 2019, wurde auf der Basis von vermehrten Meldungen zu DKA-Fällen unter SGLT2-Inhibitoren im Zusammenhang mit Operationen ein Signalverfahren zu diesem Thema eröffnet.<sup>25</sup> Es endete mit der Empfehlung des PRAC zur Änderung der Produktinformationen im Sinne einer Erweiterung des Warnhinweises (siehe Box 3).<sup>26</sup>

#### Box 3: Auszug aus der Fachinformation von SGLT2-Inhibitoren

##### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Diabetische Ketoazidose

[...]

Die Behandlung sollte bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Ketonkörperkonzentration empfohlen. Die Ermittlung der Ketonkörperkonzentration im Blut ist der Ermittlung der Konzentration im Urin vorzuziehen. In beiden Fällen kann die Behandlung mit <Bezeichnung des Arzneimittels> kann erneut aufgenommen werden, nachdem wenn die Ketonkörperkonzentration normal ist und der Zustand des Patienten sich stabilisiert hat.

Im März 2020 kommunizierte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA ebenfalls eine Änderung der US-Produktinformationen für SGLT2-Inhibitoren in Bezug auf die Anwendung bei Operationen.<sup>27</sup> Danach sollen Patienten, die mit Canagliflozin, Empagliflozin oder Dapagliflozin behandelt werden, die Einnahme mindestens drei Tage vor einer geplanten Operation einstellen. Bei Ertugliflozin soll die Behandlung bereits mindestens vier Tage vor einer geplanten Operation gestoppt werden.

### Fallbeschreibungen von prolongierter und rekurrierender DKA

Publizierte Fallbeschreibungen berichten von einer verlängerten (prolongierten) Hospitalisierung aufgrund einer SGLT2-Inhibitor-assoziierten Ketoazidose oder dem Wiederauftreten einer DKA trotz Absetzen der SGLT2-Inhibitoren. So beschreiben Miwa et al. 2020 den Fall einer 45-jährigen Patientin, die nach einer Einzeldosis eines SGLT2-Inhibitors aufgrund einer DKA hospitalisiert wurde. Rehydratation (Flüssigkeitsgabe) und Insulininfusionen führten zwar zu einer Normalisierung der stark erhöhten Blutglukose, die metabolische Azidose blieb aber bestehen. Noch 100 Stunden nach Einnahme des SGLT2-Hemmers war eine massive Glukoseausscheidung über den Urin als Zeichen der Wirksamkeit trotz normalisierter Blutglukosespiegel nachweisbar.<sup>28</sup> In einer Fallserie<sup>29</sup> von elf Patienten wurde bei einigen Patienten von einer Glukosurie trotz normaler Blutglukosespiegel bis zu zehn Tage nach Absetzen des SGLT2-Hemmers berichtet. Diese verlängerte Glukoseausscheidung könnte, so die Autoren, zu einem Wiederaufflammen der DKA (rekurrierende DKA) nach erfolgreicher Behandlung führen. Die Evaluation einer möglicherweise verlängerten Wirksamkeit und daraus resultierender verlängerter DKA-Dauer (prolongierte DKA) ist noch nicht abgeschlossen.

### **SGLT2-INHIBITOREN BEI T1DM**

SGLT2-Inhibitoren werden mehrheitlich zur Behandlung des T2DM eingesetzt, jedoch trotz Hinweisen eines erhöhten DKA-Risikos auch vereinzelt bei T1DM-Patienten als Zusatz zu einer laufenden Insulintherapie – vornehmlich bei unzureichender Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit Insulin allein. Dies geschah vor 2019 jedoch außerhalb der Zulassung als sogenannte Off-Label-Medikation oder im Rahmen klinischer Studien. Anfang 2019 erhielten zwei SGLT2-Inhibitoren erstmals die Zulassung für die Behandlung des T1DM als Begleitmedikation zu Insulin – Dapagliflozin (Forxiga®) und Sotagliflozin (Zynquista®). Da Patienten mit T1DM ein höheres DKA-Risiko aufweisen als jene mit T2DM, wurde im Rahmen der Zulassung großes Augenmerk auf dieses Sicherheitsrisiko gelegt. Auszüge aus den Zulassungsstudien sind im Hinblick auf das DKA-Risiko nachfolgend kurz vorgestellt.

#### **Daten aus Zulassungsstudien – DEPICT und inTandem**

Bei den entscheidenden Phase-III-Studien handelte es sich um die Studien DEPICT 1 und 2 (bzw. MB102229 und MB102230<sup>30</sup>) bei Dapagliflozin sowie inTandem 1 und 2 (bzw. 309 und 310<sup>31</sup>) bei Sotagliflozin. Alle vier Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin bzw. Sotagliflozin als Begleittherapie zu Insulin.

Bei den Zulassungsstudien handelte es sich jeweils um multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Die Studien umfassten eine 24-wöchige Kurzzeitbehandlung und eine anschließende 28-wöchige Verlängerung – insgesamt wurden die Patienten 52 Wochen beobachtet. Die mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Teilnehmer wiesen ein erhöhtes DKA-Risiko auf<sup>32, 33</sup> – sowohl bei Dapagliflozin als auch bei Sotagliflozin (Tabelle 2). Unter Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff traten verglichen mit der Kontrollgruppe etwa drei zusätzliche DKA-Ereignisse pro 100 Patientenjahre auf. Daher kann man davon ausgehen, dass bei ungefähr drei von 100 Patienten die DKA auf die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zurückzuführen ist – wenn diese Patienten über ein Jahr lang behandelt werden. Dieses Risiko ist wesentlich höher als bei Patienten mit T2DM.

Basierend auf den Daten der klinischen Prüfungen bewertete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Studienpopulation insgesamt als negativ. Nachgeschaltete (post-hoc) Analysen deuteten aber darauf hin, dass das Risiko einer DKA bei Teilnehmern mit höherem Body-Mass-Index (BMI) niedriger ist als in der Studienpopulation insgesamt (Tabelle 2). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen sind jedoch aufgrund der geringen Zahl an beobachteten Ereignissen mit Vorsicht zu interpretieren.

## REFERENZEN

1. Hsia DS et al.: An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1): 73-79

2. EMA: Assessment report – Forxiga. 18 September 2012. EMA/689976/2012; [www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/forxiga-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/forxiga-epar-public-assessment-report_en.pdf)

3. Seferovic PM et al.: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22:1495–1503

4. EMA: Extension of indication variation assessment report – Procedure No. EMEA/H/C/WS1737. EMA/574301/2020; [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

5. Eupcan Commission (EC): Union Register of medicinal products for human use – Product information: Forxiga. EU number: EU/1/12/795; <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h795.htm>

6. EC: Union Register of medicinal products for human use – Product information: Invokana. EU number: EU/1/13/884; <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h884.htm>

7. EC: Union Register of medicinal products for human use – Product information: Jardiance. EU number: EU/1/14/930; <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>

8. EC: Union Register of medicinal products for human use – Product information: Steglatro. EU number: EU/1/18/1267; <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1267.htm>

9. EC: Union Register of medicinal products for human use – Product information: Zynquista. EU number: EU/1/19/1363; <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1363.htm>

10. Freichel M et al.: Kapitel 12: Antidiabetika. Seite 346. In: Schwabe, ed. *Arzneiverordnungs Report 2020*: Springer 2020

**Tabelle 2: Zusammenfassung der beobachteten DKA-Ereignisse in den gepoolten Studienpopulationen von DEPICT und inTandem**

Datenquelle: <sup>32,33</sup>

Studienpopulation	Gesamt		BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>	
	Dapa 5 mg + Insulin	Placebo + Insulin	Dapa 5 mg + Insulin	Placebo + Insulin
<b>DEPICT 1 und 2</b>				
Teilnehmer, n	548	532	286	289
DKA, n	23	6	5	3
Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahren)	4,62	1,27	1,86	1,17
<b>inTandem 1 und 2</b>				
Teilnehmer, n	524	526	305	298
DKA, n	15	1	n. v.	n. v.
Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahren)	3,1	0,2	2,9	0,4

Sota = Sotagliflozin, Dapa = Dapagliflozin, DKA = diabetische Ketoazidose, n. v. = nicht verfügbar

Es wurde konstatiert, dass übergewichtige Patienten durch die gewichtsreduzierende Wirkung von SGLT2-Inhibitoren am meisten profitieren würden, da die Alternative bei unzureichender Diabeteseinstellung eine Steigerung der Insulindosis wäre, die eine weitere Gewichtszunahme zur Folge hätte. Vor dem Hintergrund eines weniger großen DKA-Risikos auf der einen Seite und eines größeren Nutzens aufgrund der gewichtsreduzierenden Wirkung auf der anderen Seite wurde einzig in der Studienpopulation mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> das Nutzen-Risiko-Profil als positiv angesehen. Dapagliflozin und Sotagliflozin wurden 2019 letztendlich in der Indikation „Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ergänzend zu einer Insulintherapie bei Erwachsenen mit T1DM und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> – die trotz optimaler Insulintherapie keine adäquate Blutzuckereinstellung erreichen“ zugelassen. Die Zulassungen erfolgten unter Auflage strenger zusätzlicher Pharmakovigilanzmaßnahmen in Form von beauftragten Unbedenklichkeitsstudien. Zudem wurden entsprechende zusätzliche Maßnahmen zur Minimierung des DKA-Risikos, wie die Einführung von Schulungsmaterial, beschlossen.

Nachdem der Zulassungsinhaber von Dapagliflozin seine Zulassung für die T1DM-Indikation im Oktober 2021 zurückgezogen hat, sind die notwendigen Schulungsmaterialien zur Minimierung des Risikos nicht mehr verfügbar. Angehörige der Gesundheitsberufe wurden per Rote-Hand-Brief darauf hingewiesen, dass Dapagliflozin nicht mehr zur Behandlung des T1DM angewendet werden darf. Das Absetzen muss unter fachärztlicher Kontrolle erfolgen – dies so bald wie klinisch praktikabel.<sup>34</sup> Die Warnhinweise der Fachinformationen wurden geändert und enthalten nun folgenden Passus:

11. Vertrieb von Invokana eingestellt. diabetologie-online. 23.09.2014; [www.diabetologie-online.de/a/vertrieb-von-invokana-eingestellt-1670528](http://www.diabetologie-online.de/a/vertrieb-von-invokana-eingestellt-1670528)

12. Deutsche Diabetes-Gesellschaft: S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage AWMF-Registernummer: 057-013; [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-013l\\_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes\\_2018-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf)

13. Hamdy O et al.: Diabetic Ketoacidosis (DKA). Medscape. Updated: Jan 19, 2021; <https://emedicine.medscape.com/article/118361-overview#a6>

14. Wang et al.: Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes – a population-based study from Northern Sweden. Diabet Med. 2008;25(7):867-70. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02461.x.

15. Jensen ML et al.: Incidence of ketoacidosis in the Danish type 2 diabetes population before and after introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors – a nationwide, retrospective cohort study, 1995–2014. Diabetes Care. 2017;40(5):e57-e58. doi: 10.2337/dc16-2793. Epub 2017 Mar 10.

16. EMA: Referral Procedure, Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 (Reference no: EMEA/H/A-20/1419); [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors)

17. BfArM: Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Risiko einer diabetischen Ketoazidose. 10.07.2015; [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/info-sglt2.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/info-sglt2.html)

18. BfArM: Informationsbrief zu SGLT2-Inhibitoren: Aktualisierte Hinweise zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose. 10.03.2016; [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI\\_rhb/2016/info-sglt2.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2016/info-sglt2.pdf)

19. Fralick M et al.: Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. N Engl J Med. 2017;376(23):2300-2302. doi: 10.1056/NEJMc1701990.

20. Ueda P et al.: Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ. 2018;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365

#### Box 4: Auszug aus der Fachinformation von Dapagliflozin

##### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

###### Diabetische Ketoazidose

[...]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Bezeichnung des Arzneimittels> bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und <Bezeichnung des Arzneimittels> In Studien zu Typ-1-Diabetes mellitus mit Dapagliflozin wurde eine DKA häufig berichtet. Dapagliflozin sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Sotagliflozin ist aktuell der einzige SGLT2-Inhibitor, der für die Behandlung von Patienten mit T1DM zugelassen ist. Er ist jedoch bislang nicht verfügbar.

Auch für Empagliflozin wurden klinische Studien bei Patienten mit T1DM durchgeführt (Tabelle 3). Das EASE-Programm umfasst zwei multinationale, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Empagliflozin bei T1DM.<sup>35</sup> In EASE-2 untersuchte man die Dosierungen von 10 mg und 25 mg – die bereits zur Behandlung des T2DM zugelassen sind – gegenüber Placebo als Begleittherapie zu Insulin über einen Zeitraum von 52 Wochen. In EASE-3 berücksichtigte man dagegen die zusätzliche Dosierung von 2,5 mg Empagliflozin über einen Zeitraum von 26 Wochen. Das Auftreten einer DKA war zwischen der niedrigsten Dosis Empagliflozin und Placebo vergleichbar, stieg jedoch unter 10 mg und 25 mg merklich an. Das höhere DKA-Risiko unter Empagliflozin im Vergleich zu Placebo steht im Einklang mit den zuvor vorgestellten Ergebnissen der Zulassungsstudien DEPICT und inTandem.<sup>36</sup>

**Tabelle 3: Zusammenfassung der beobachteten DKA-Ereignisse in EASE-2 und -3**

Datenquelle: <sup>35</sup>

	EASE-2 und EASE-3 (gepoolt)			EASE-3	
	Empa 25 mg	Empa 10 mg	Placebo	Empa 2,5 mg	Placebo
Teilnehmer, n	489	491	484	241	241
DKA, n	18	21	6	2	n. v.
Inzidenzrate (pro 100 Patientenjahre)	5,05	5,94	1,77	1,65	2,52

Empa=Empagliflozin, DKA=diabetische Ketoazidose, n. v.= nicht verfügbar

Der Zulassungsinhaber übermittelte die Ergebnisse der EASE-Studien im Herbst 2020 innerhalb eines Antrags zur Änderung der Produktinformationen. Das Verfahren endete mit einer Aktualisierung der Warnhinweise zum DKA-Risiko: <sup>37</sup>

21. Douros A et al.: Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis: A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):417-425. doi: 10.7326/M20-0289

22. EMA: Verfahrensnummer EMEA/H/C/002649/III/0026; [www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/invokana-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/invokana-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf)

23. EMA: Verfahren EMEA/H/C/PSUSA/00010029/201610; [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/forxiga-h-c-psusa-00010029-201610-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/forxiga-h-c-psusa-00010029-201610-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf)

24. EMA: Verfahren EMEA/H/C/PSUSA/00010388/201610; [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/jardiance-h-c-psusa-00010388-201610-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/jardiance-h-c-psusa-00010388-201610-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf)

25. EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Minutes of the meeting on 12-15 March 2019. 11 April 2019, EMA/PRAC/235021/2019; [www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-12-15-march-2019_en.pdf)

26. EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen – Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 2. bis 5. September 2019. 30 September 2019, EMA/PRAC/501721/2019; [www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019_de.pdf)

27. FDA: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. 3-19-2020 Update. [www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sglt2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious)

### Box 5: Auszug aus der Fachinformation von Empagliflozin

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Diabetische Ketoazidose

[...]

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Bezeichnung des Arzneimittels> bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ist bisher nicht belegt und <Bezeichnung des Arzneimittels> sollte nicht für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes eingesetzt werden. Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien scheint eine DKA häufig aufzutreten, wenn Patienten mit Typ-1-Diabetes mit SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden.

Patienten mit Typ-1-Diabetes sollten nicht mit Jardiance behandelt werden. Daten von Patienten mit Typ-1-Diabetes aus einem klinischen Studienprogramm zeigten eine Zunahme von DKA, die häufig bei Patienten beobachtet wurde, die 10 mg und 25 mg Empagliflozin als Zusatztherapie zu Insulin anstelle von Placebo erhielten.

### DKA UNTER THERAPIE MIT SGLT2-INHIBITOREN BEI NICHT-DIABETIKERN

Dapagliflozin ist seit Ende 2020 für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassen;<sup>38</sup> die Zulassung von Empagliflozin für diese Indikation folgte ein Jahr später.<sup>39</sup> Neben der kardioprotektiven Wirkung wurde in klinischen Prüfungen ebenfalls ein positiver Effekt auf die Nierenfunktion beobachtet. Im Jahr 2021 erhielt Dapagliflozin schließlich die Zulassung zur Behandlung der Niereninsuffizienz.<sup>40</sup> Diese neuen Indikationen sind unabhängig davon, ob die Patienten Diabetiker sind oder nicht.

Durch die osmotische Diurese und die dadurch induzierte Reduktion des Blutvolumens wurde eine Entlastung des Herzens unter SGLT2-Inhibitor-Therapie erwartet. Eine positive Wirkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte in mehreren klinischen Studien nachgewiesen werden. Die dafür verantwortlichen Mechanismen scheinen aber über die hämodynamischen Wirkungen hinauszugehen. Unter anderem wird in der Literatur die Rolle von Ketonkörpern, die unter der SGLT2-Inhibitor-Therapie vermehrt produziert werden, diskutiert. Sie sollen dem geschädigten Herzen als alternative Energiequelle dienen oder aber eine entzündungshemmende Wirkung entfalten. Ob dies letztlich zutrifft, ist aber nicht abschließend geklärt.<sup>41</sup>

Beobachtete Fälle von DKA im Rahmen dieser Zulassungsverfahren sind nachfolgend kurz vorgestellt.

- Die Hauptstudie für die Zulassung von Dapagliflozin (Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure, DAPA-HF) bei Herzinsuffizienz wurde an Diabetikern und Nicht-Diabetikern durchgeführt. Es traten in der Studie drei Fälle von DKA unter Dapagliflozin auf, jedoch kein Fall in der Placebogruppe. Alle Patienten, die eine DKA entwickelten, hatten Diabetes.
- In der Hauptstudie zur Indikationserweiterung von Empagliflozin auf Herzinsuffizienz (EMPEROR-Reduced) bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern wurden keine gesicherten Fälle von DKA beobachtet.<sup>42</sup>
- Die Hauptstudie (DAPA-CKD) zur Wirkung von Dapagliflozin auf die chronische Niereninsuffizienz schloss ebenfalls Diabetiker und Nicht-Diabetiker ein.<sup>43</sup> Es traten zwei bestätigte DKA-Fälle in der Placebogruppe auf – beide Patienten waren Diabetiker.

28. Miwa M et al.: Prolonged euglycemic diabetic ketoacidosis triggered by a single dose of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *BMJ Case Rep.* 2020;13(10):e235969.doi: 10.1136/bcr-2020-235969
29. Westcott GP et al.: Prolonged glucosuria and relapse of diabetic ketoacidosis related to SGLT2-inhibitor therapy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(2):e00117
30. EMA: Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1344
31. EMA: Assessment Report Procedure No. EMEA/H/C/004889/0000
32. Mathieu C et al.: Benefit/risk profile of dapagliflozin 5 mg in the DE-PICT-1 and -2 trials in individuals with type 1 diabetes and body mass index  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2151-2160.doi: 10.1111/dom.14144.Epub 2020 Aug 20
33. Peters AL et al.: Diabetic Ketoacidosis and Related Events With Sotagliflozin Added to Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: A Pooled Analysis of the inTandem 1 and 2 Studies. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2713-2720.doi: 10.2337/dc20-0924
34. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-forxiga.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-forxiga.pdf)
35. Rosenstock J et al.: Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2560-2569.doi: 10.2337/dc18-1749
36. EMA: Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Minutes for the meeting on 14-17 September 2020. 13 January 2021. EMA/CHMP/625456/2020 Corr. [www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-september-2020\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-september-2020_en.pdf)
37. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>
38. European Commission: Union Register of medicinal products for human use – Product information – Forxiga. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h795.htm>
39. European Commission: Union Register of medicinal products for human use – Product information –

Die Ergebnisse der Hauptstudien zu den neuen Indikationen lassen trotz der insgesamt geringen Zahl an Ereignissen den vorsichtigen Schluss zu, dass von dem Risiko einer DKA unter SGLT2-Inhibitoren möglicherweise nur Diabetiker betroffen sind. Allerdings ist das Risiko einer DKA bei Diabetikern auch dann zu beachten, wenn diese einen SGLT2-Inhibitor aufgrund einer Herz- oder Niereninsuffizienz einnehmen.

### FAZIT

SGLT2-Inhibitoren sind ein wichtiger Baustein in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus.

Im Jahr 2015 wurde in einem europäischen Risikobewertungsverfahren festgestellt, dass es unter der Behandlung mit Vertretern dieser Substanzklasse zum Auftreten von diabetischer Ketoazidose kommen kann. Diese zeichnet sich im Gegensatz zur bekannten diabetischen Ketoazidose in einigen Fällen durch einen nicht oder nur mäßig erhöhten Blutzucker aus.

Typ-1-Diabetiker haben durch ihre Grunderkrankung bereits ein höheres DKA-Risiko als Typ-2-Diabetiker. Dieses Risiko wird durch die Behandlung mit einem SGLT2-Inhibitor weiter erhöht. Eine Zulassung für Typ-1-Diabetes besteht aktuell nur für Sotagliflozin, das aber derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Bei Markteinführung dürfte die Behandlung nur mit strengen Risikominimierungsmaßnahmen stattfinden. Die Indikation ist auf übergewichtige Diabetiker (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) beschränkt. Bei Dapagliflozin und Empagliflozin wird auf der Basis von neuen Studienergebnissen derzeit ausdrücklich von der Verwendung bei Patienten mit T1DM abgeraten.

In Studien zur Indikationserweiterung auf Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz an Diabetikern und Nicht-Diabetikern wurden Fälle von DKA nur bei Patienten mit Diabetes beobachtet. Trotz der insgesamt kleinen Fallzahlen sind dies Hinweise darauf, dass diese Nebenwirkung möglicherweise nur Diabetiker betrifft. Bei der Behandlung von Diabetikern mit SGLT2-Inhibitoren ist folglich verstärkt auf die Entwicklung einer DKA zu achten – auch wenn sie den SGLT2-Inhibitor nicht für die Behandlung ihres Diabetes einnehmen.

Patienten sind vor Behandlungsbeginn über das DKA-Risiko, die Symptome einer DKA und entsprechende Maßnahmen zur Verhinderung eines Ereignisses aufzuklären.

Jardiance. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h930.htm>

40. European Commission: Union Register of medicinal products for human use – Product information – Forxiga. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h795.htm>

41. Yurista SR et al.: Therapeutic Potential of Ketone Bodies for Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(13):1660-1669

42. EMA: Extension of indication variation assessment report – Jardiance – Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055. 20 March 2021; [www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

43. EMA: Extension of indication variation assessment report – Procedure No. EMEA/H/C/WS1941. 19 April 2012; [www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## // Verordnungsqualität oraler Fluorchinolone in den deutschen Bundesländern 2014 bis 2019 //

G. GRADL

J. WERNING

S. ENNERS

M. KIEBLE

M. SCHULZ

(Deutsches Arznei-  
prüfungsinstitut e. V.,  
DAPI)

**Obwohl Bedenken hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen und bakterieller Resistenzen bestehen, werden Fluorchinolone in Deutschland immer noch häufig verordnet. Da es nur wenige aktuelle Untersuchungen auf regionaler Ebene gibt, hat das Deutsche Arzneiprüfungsinstitut e. V. (DAPI) die Verordnungsqualität von oralen Fluorchinolonen in den deutschen Bundesländern untersucht.**

**Für die Auswertung wurde die DAPI-Datenbank mit GKV-Abrechnungsdaten aus über 80 Prozent der deutschen Apotheken verwendet. Die Verordnungsqualität wurde auf der Basis der von dem Europäischen Netzwerk zur Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Mittel (ESAC-Net) vorgeschlagenen Kriterien beurteilt und über einen Zeitraum von sechs Jahren (2014 bis 2019) analysiert. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Bundesländern; ein signifikanter Rückgang des Gebrauchs war für alle Bundesländer im Zeitraum 2017 bis 2019 zu beobachten.**

Fluorchinolone belegten unter den Antibiotika in den vergangenen Jahren in ihrer Verordnungshäufigkeit in Deutschland nach Betalactamen, Makroliden und Tetrazyklinen die vierte Stelle und werden damit immer noch verhältnismäßig häufig eingesetzt.<sup>1</sup> Die in Deutschland in Fertigarzneimitteln auf dem Markt befindlichen Fluorchinolone mit systemischer Wirkung sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin. Aufgrund ihrer potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen, u. a. auf den Bewegungsapparat und das Nervensystem, hat das BfArM zu diesen Arzneimitteln im Februar 2017 ein europäisches Risikobewertungsverfahren angestoßen, das Anwendungsbeschränkungen und Warnhinweise zur Folge hatte. Im April 2019 wurde ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, in dem die Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem BfArM die Angehörigen der Heilberufe darüber informieren.<sup>2</sup> Die Leitlinie zur Behandlung unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten wurde bereits im April 2017 angepasst und Warnungen vor einem unkritischen Einsatz von Fluorchinolonen verstärkt.<sup>3</sup> In der aktuellen Leitlinie für die Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen wurden die Indikationen aufgrund des Rote-Hand-Briefes stark eingeschränkt.<sup>4</sup> Sie sollen z. B. nicht mehr verschrieben werden zur Behandlung von nicht schweren oder selbstlimitierenden Infektionen wie Pharyngitis oder Tonsillitis und bei leichten bis mittelschweren Infektionen, einschließlich akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media.

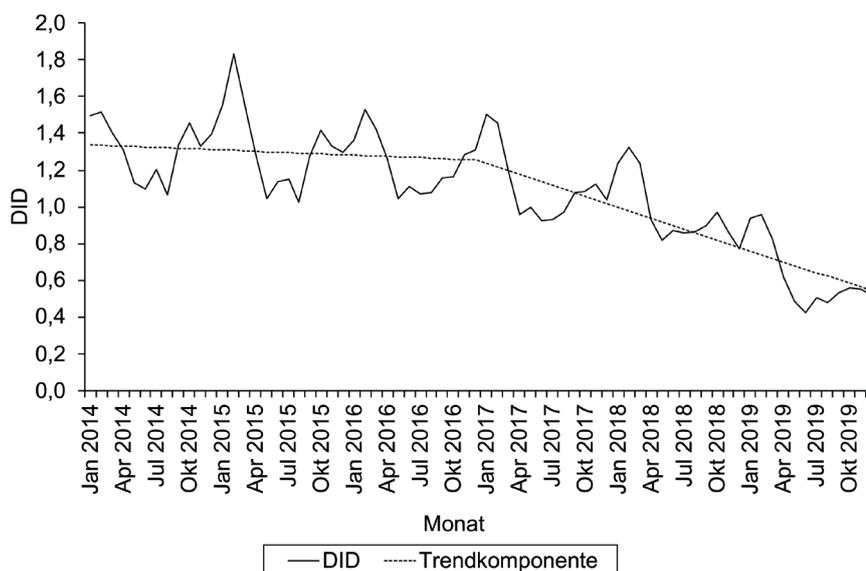
### **QUALITÄTSBEURTEILUNG DES EINSATZES VON ORALEN FLUORCHINOLONEN ANHAND VON ABRECHNUNGSDATEN**

Um den Gebrauch von Antibiotika zu verbessern, ist es hilfreich, die Verordnungsqualität zu objektivieren und mit Hilfe von Qualitätsindikatoren zu messen. Wichtige Aspekte für die Verordnungsqualität stellen u. a. der Nutzen für die zu behandelnden Patienten, die Reduktion antimikrobieller Resistenzen sowie die Kosteneffizienz dar. Qualitätsindikatoren sollten eine größtmögliche Relevanz für diese Aspekte haben. Das ESAC hat im Jahr 2007 solche Qualitätsindikatoren vorgeschlagen, die auf der

Berechnung von ambulant abgegebenen Tagesdosen pro 1.000 Patienten pro Tag (DID) beruhen und die sich damit gut mit einer breiten Datenbasis wie Abrechnungsdaten aus der Krankenversicherung ermitteln lassen.<sup>5</sup> Als Surrogat für den Gebrauch der Antibiotika werden dabei ihre Abgaben in öffentlichen Apotheken verwendet. Das DAPI hat aktuell diese Qualitätsindikatoren eingesetzt und dergestalt modifiziert, dass sie für einen Vergleich der Verordnungsqualität oraler Fluorchinolone anwendbar waren.<sup>6</sup> Sie wurden für Deutschland und für die deutschen Bundesländer im Zeitraum von 2014 bis 2019 ermittelt. Quantifiziert wurden die Abgabemengen der oralen Fluorchinolone (in definierten Tagesdosen pro 1.000 GKV-Versicherte pro Tag), der Anteil der Abgaben oraler Fluorchinolone an allen Antibiotikaabgaben und die saisonalen Schwankungen als Indikator für deren Abgabe bei Erkältungskrankheiten. Ergänzend wurden die Abgabemengen sowie die saisonalen Schwankungen der Abgaben aller oralen Antibiotika betrachtet. Hierfür wurde die Datenbank des DAPI eingesetzt, die aus Arzneimittelabrechnungsdaten gesetzlich Krankenversicherter aus öffentlichen Apotheken besteht. Ca. 88 Prozent der deutschen Bevölkerung sind gesetzlich krankenversichert. Mit einer Abdeckung von über 80 Prozent der deutschen öffentlichen Apotheken stellt diese Datenbank eine sehr gute Datenbasis für solche Regionalvergleiche dar.

### SIGNIFIKANTER RÜCKGANG DES GEBRAUCHS MIT BEGINN DES RISIKOBEWERTUNGSVERFAHRENS

Bundesweit wurden im Jahr 2014 noch 1,3 DID orale Fluorchinolone abgegeben (10,8% der Abgaben aller oralen Antibiotika), im Jahr 2019 nur noch 0,62 DID (6,2%). In der Abbildung sind die Monatswerte der DID, zusammen mit den aus einer Regressionsanalyse resultierenden zeitlichen Trends, abgebildet. Die Trendanalyse wurde, um dem Risikobewertungsverfahren für die Fluorchinolone seit 2017 Rechnung zu tragen, in zwei Zeitabschnitten durchgeführt. Die Trendschätzung ergab einen geringfügigen Rückgang der monatlichen DID von  $-0,002$  DID im Zeitraum 2014–2016 und einen deutlich stärkeren von monatlich  $-0,017$  DID im Zeitraum 2017–2019. Somit konnte ein stärkerer und signifikanter Rückgang nach Beginn des Risikobewertungsverfahrens beobachtet werden.



**Abbildung:**  
Ambulanter Gebrauch oraler  
Fluorchinolone 2014–2019  
in definierten Tagesdosen  
pro 1.000 GKV-Versicherte  
pro Tag (DID) und Ergebnis  
der Trendanalyse

Quelle: Gradl et al. 2021

	J01MA DID	J01MA %	J01MA SV	J01 DID	J01 SV
<b>Bundesländer</b>					
Saarland	1,89	12,49	22,55	15,14	29,19
Rheinland-Pfalz	1,73	12,02	26,00	14,43	28,97
Nordrhein-Westfalen	1,33	9,65	17,93	13,78	26,38
Hessen	1,49	11,22	21,46	13,27	25,25
Bremen	1,20	9,48	8,69	12,66	18,31
Niedersachsen	1,24	10,11	15,20	12,29	18,98
Hamburg	1,20	9,81	8,77	12,27	16,07
<b>Deutschland</b>	<b>1,31</b>	<b>10,84</b>	<b>19,50</b>	<b>12,09</b>	<b>24,11</b>
Baden-Württemberg	1,43	12,27	24,17	11,68	28,49
Bayern	1,33	11,44	22,76	11,61	27,18
Schleswig Holstein	1,16	10,26	10,21	11,35	16,41
Thüringen	1,17	11,02	20,75	10,62	20,76
Mecklenburg-Vorpommern	1,29	12,22	12,48	10,53	14,90
Berlin	1,06	10,07	16,07	10,51	23,47
Sachsen-Anhalt	1,21	12,18	18,82	9,96	20,97
Sachsen	1,03	11,13	16,57	9,27	15,64
Brandenburg	0,93	10,95	19,74	8,48	15,84

**2014 Quartile**

p0	0,93	9,48	8,69	8,48	14,90
p25	1,17	10,11	15,20	10,53	16,41
p50	1,24	11,02	18,82	11,68	20,97
p75	1,33	12,02	21,46	12,66	26,38
p100	1,89	12,49	26,00	15,14	29,19

Werte im ersten Quartil (d. h.  $p_0 \leq \text{Werte} \leq p_{25}$ ):   
Werte im zweiten Quartil (d. h.  $p_{25} < \text{Werte} \leq p_{50}$ ):   
Werte im dritten Quartil (d. h.  $p_{50} < \text{Werte} \leq p_{75}$ ):   
Werte im vierten Quartil (d. h.  $p_{75} < \text{Werte} \leq p_{100}$ ): 

**(A) 2014**

**Tabelle: Unterschiede in der Qualität des ambulanten Gebrauchs von Fluorchinolonen und aller oralen Antibiotika anhand von Qualitätsindikatoren in Deutschland und den 16 Bundesländern im Jahr 2014 (A) und 2019 (B)**

J01MA DID: Abgaben oraler Fluorchinolone (in DID); J01MA %: Anteil oraler Fluorchinolone an allen Abgaben oraler Antibiotika; J01MA SV: saisonale Variabilität der oralen Fluorchinolone (Verhältnis der Abgaben zwischen Winter- und Sommerquartalen, in %); J01 DID: alle Abgaben oraler Antibiotika (in DID); J01 SV: saisonale Variabilität aller oralen Antibiotika.

Für die Vergleichbarkeit der Zeiträume wurde zur Berechnung der Abgaben der jeweils aktuellste Wert der definierten Tagesdosis für die Wirkstoffe eingesetzt.

	J01MA DID	J01MA %	J01MA SV	J01 DID	J01 SV
<b>Bundesländer</b>					
Saarland	0,89	7,16	30,26	12,40	24,33
Rheinland-Pfalz	0,77	6,62	34,98	11,64	30,22
Bremen	0,55	4,87	17,58	11,30	22,93
Nordrhein-Westfalen	0,62	5,51	31,15	11,17	32,53
Niedersachsen	0,64	5,87	23,81	10,86	24,36
Hessen	0,66	6,39	30,87	10,35	28,11
<b>Deutschland</b>	<b>0,62</b>	<b>6,20</b>	<b>27,43</b>	<b>9,94</b>	<b>25,97</b>
Hamburg	0,55	5,57	10,82	9,92	19,44
Bayern	0,65	6,67	25,06	9,78	24,72
Schleswig Holstein	0,52	5,36	16,59	9,72	19,14
Baden-Württemberg	0,64	6,83	26,21	9,39	24,20
Mecklenburg-Vorpommern	0,57	6,45	19,05	8,82	15,47
Berlin	0,51	5,78	24,99	8,80	26,49
Thüringen	0,55	6,54	26,94	8,35	20,75
Sachsen-Anhalt	0,59	7,36	32,94	8,07	23,82
Sachsen	0,51	6,98	29,39	7,37	15,37
Brandenburg	0,47	6,53	30,23	7,25	20,59

**2019 Quartile**

p0	0,47	4,87	10,82	7,25	15,37
p25	0,55	5,78	23,81	8,80	20,59
p50	0,59	6,45	26,94	9,78	24,20
p75	0,64	6,67	30,26	10,86	25,97
p100	0,89	7,36	34,98	12,40	32,53

Werte im ersten Quartil (d. h.  $p_0 \leq \text{Werte} \leq p_{25}$ ):   
Werte im zweiten Quartil (d. h.  $p_{25} < \text{Werte} \leq p_{50}$ ):   
Werte im dritten Quartil (d. h.  $p_{50} < \text{Werte} \leq p_{75}$ ):   
Werte im vierten Quartil (d. h.  $p_{75} < \text{Werte} \leq p_{100}$ ): 

**(B) 2019**

Eine entsprechende Analyse wurde ebenfalls für die Bundesländer durchgeführt.<sup>6</sup> Im Zeitraum 2014–2016 wurde ein signifikanter Rückgang der durchschnittlichen monatlichen Fluorchinolone-DID nur in den Bundesländern Baden-Württemberg (–0,007 DID), Rheinland-Pfalz (–0,005 DID), Hamburg (–0,004 DID), Mecklenburg-Vorpommern (–0,004 DID), Thüringen (–0,003 DID), Bayern (–0,003 DID) und Schleswig-Holstein (–0,003 DID) beobachtet. Im Zeitraum 2017–2019 konnte dagegen in allen Regionen ein signifikanter Rückgang beobachtet werden, von –0,029 DID im Saarland bis –0,012 DID in Brandenburg.

### DEUTLICHE UNTERSCHIEDE IN DER VERORDNUNGSQUALITÄT ZWISCHEN DEN BUNDESLÄNDERN

Die Tabelle zeigt die Verordnungsqualität oraler Fluorchinolone in Deutschland und den 16 deutschen Bundesländern anhand der gewählten fünf Qualitätsindikatoren im Verhältnis zueinander für die Jahre 2014 und 2019. Es gab im gesamten Studienzeitraum deutliche Unterschiede zwischen den Bundesländern. Die Abgabemengen der Fluorchinolone haben im Studienzeitraum in allen Bundesländern deutlich

## REFERENZEN

1. Kern WV: Antibiotika und Antinfektiva. In: Schwabe U et al. (Hrsg): Arzneiverordnungsreport 2020, Springer 2020: 307-330
2. BfArM: Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen. 08.04.2019; [www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html](http://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.html)
3. AWMF-Leitlinie: Interdisziplinäre S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention unkomplizierter, bakterieller, ambulanterworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten – Aktualisierung 2017. Leitlinien-Register Nr. 043/044, Stand 04/2017
4. AWMF-Leitlinie: Antibiotikatherapie bei HNO-Infektionen. Leitlinien-Register Nr. 017/066, Stand 07/2019
5. Coenen S et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16:440-445
6. Gradl G et al.: Quality appraisal of ambulatory oral cephalosporin and fluoroquinolone use in the 16 German federal states from 2014–2019. Antibiotics. 2021;10:831
7. Schulz M et al.: Antibiotikaverordnungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland bei bestimmten Infektionserkrankungen; Teil 2 – Krankheits-spezifische Analyse von Qualitätsindikatoren auf regionaler Ebene. [www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/46/Antibiotika\\_best\\_Infektionskrankheiten\\_Nebenbericht.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/46/Antibiotika_best_Infektionskrankheiten_Nebenbericht.pdf)
8. Adriaenssens N et al.: European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. 2021;76:ii60–ii67
9. Velasco E et al.: Einflüsse auf die ärztliche Verschreibung von Antibiotika in Deutschland (EVA-Studie). Abschlussbericht an das Bundesministerium für Gesundheit. Robert Koch Institut. Berlin, 2009: 1-54

abgenommen, von 0,9 bis 1,9 DID im Jahr 2014 auf Werte von 0,5 bis 0,9 DID im Jahr 2019. Im Jahr 2019 waren sie in Brandenburg (0,47 DID), Berlin (0,51 DID), Sachsen (0,51 DID), Schleswig-Holstein (0,52 DID) und Thüringen (0,55 DID) am niedrigsten. Die prozentualen Anteile der Fluorchinolone an allen abgegebenen oralen Antibiotika zeigten eine unterschiedliche Rangfolge, nahmen aber ebenfalls ab, von 9,5 bis 12,5 Prozent auf Werte von 4,9 bis 7,4 Prozent. Diese Anteile waren im Jahr 2019 in Bremen (4,9 %), Schleswig-Holstein (5,4 %), Nordrhein-Westfalen (5,5 %), Hamburg (5,6 %) und Berlin (5,8 %) am geringsten. Ein Rückschluss auf indikationsspezifische Verordnungsanteile kann aufgrund fehlender Informationen in den Rezeptdaten nicht getroffen werden. Der akzeptable Rahmen des Verordnungsanteils von Fluorchinolonen in den einzelnen Indikationen liegt bei null bis fünf Prozent.<sup>7</sup>

Die saisonalen Schwankungen der Fluorchinolon-DID waren im gesamten Studienzeitraum und in allen Regionen hoch (zwischen 8,7 und 26,0 % im Jahr 2014 und 10,8 und 35,0 % im Jahr 2019). Dies ist ein Anzeichen dafür, dass ein beträchtlicher Anteil der Fluorchinolone für Atemwegserkrankungen verordnet wurde. Die Schwelle hierfür, die nicht überschritten werden sollte, liegt bei fünf Prozent.<sup>8</sup>

Schleswig-Holstein schnitt unter Berücksichtigung der drei Fluorchinolon-bezogenen Qualitätsindikatoren J01MA DID, J01MA % und J01MA SV in der Verordnungsqualität für Fluorchinolone im Jahr 2019 am besten ab, gefolgt von den drei Stadtstaaten Hamburg, Bremen und Berlin. Im Jahr 2014 teilten sich diese vier Bundesländer ihre Spitzenposition noch mit Niedersachsen, aber mit deutlich schlechteren Einzelbewertungen.

Die Gründe für das unterschiedliche Ordnungsverhalten in den Bundesländern sind nicht bekannt. Neben Indikation, Diagnose und Leitlinien spielen Faktoren, wie z. B. das Arzt-Patienten-Verhältnis, die Einnahmetreue oder die Beeinflussung durch die pharmazeutische Industrie eine Rolle bei Ordnungsentscheidungen.<sup>9</sup>

## FAZIT

- Die regionale Ordnungsqualität von Fluorchinolonen lässt sich anhand von Qualitätsindikatoren ermitteln, die aus den Abrechnungsdaten gesetzlich Krankensicherter abgeleitet werden können.
- Voraussetzungen hierfür sind eine breite Abdeckung der Abrechnungsdaten in den Regionen und die Möglichkeit einer monatsgenauen zeitlichen Auswertung.
- Der Gebrauch der Fluorchinolone ging in Deutschland und in allen Bundesländern seit dem Jahr 2017 signifikant zurück.
- Der signifikante Rückgang im Gebrauch seit 2017 steht zeitlich in Zusammenhang mit den Vorgaben durch das europäische Risikobewertungsverfahren und den aktualisierten Therapieleitlinien zur restriktiveren Anwendung.
- Die Ordnungsqualität wies in den einzelnen Bundesländern große Unterschiede auf. Sie war im Jahr 2019 in Schleswig-Holstein am höchsten, gefolgt von den drei Stadtstaaten Hamburg, Bremen und Berlin.

## // Sicherheit, Immunogenität und Austauschbarkeit von Biosimilars – monoklonale Antikörper und Fusionsproteine mit Antikörperanteil im Fokus //

E. WOLFF-HOLZ\*

(PEI)

**Biosimilars werden seit 15 Jahren in der Europäischen Union (EU) eingesetzt und haben zur Kostensenkung beigetragen und den Zugang zu wichtigen biologischen Arzneimitteln verbessert. Trotz ihrer inzwischen großen Verbreitung und ihrer nachgewiesenen positiven Sicherheitsbilanz haben viele Verordner noch immer Zweifel an der Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars, insbesondere von monoklonalen Antikörpern und Fusionsproteinen. In einer kürzlich in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Drugs“ publizierten Studie<sup>1</sup> wurden die kurz- und langfristigen Daten zur Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars aus dem Bereich monoklonale Antikörper und Fusionsproteine analysiert. Der Volltext ist online verfügbar. Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse dieser Untersuchung vorgestellt.**

### HINTERGRUND – BIOSIMILARS

Ein Biosimilar ist ein biologisches Arzneimittel, das einem anderen bereits zugelassenen biologischen Arzneimittel (dem „Referenzarzneimittel“) sehr ähnlich ist.<sup>2</sup> Ein Biosimilar wird nicht als Generikum eines biologischen Arzneimittels betrachtet. Dies liegt vor allem daran, dass die natürliche Variabilität und die komplexere Herstellung von biologischen Arzneimitteln keine exakte Nachbildung der molekularen Mikroheterogenität zulassen. Biologische Arzneimittel enthalten Wirkstoffe aus einer biologischen Quelle, z. B. aus lebenden Zellen oder Organismen (Menschen, Tiere und Mikroorganismen wie Bakterien oder Hefen) und werden häufig mit Hilfe modernster Technologien hergestellt. Die meisten biologischen Arzneimittel, die derzeit klinisch eingesetzt werden, enthalten Proteine als Wirkstoffe. Diese können sich in Größe und struktureller Komplexität unterscheiden, von einfachen Proteinen wie Insulin oder Wachstumshormon bis hin zu komplexeren Proteinen wie Gerinnungsfaktoren oder monoklonalen Antikörpern (mAK).

Biosimilars werden nach denselben Standards für pharmazeutische Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit zugelassen, die für alle biologischen Arzneimittel gelten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) ist grundsätzlich für die Beurteilung der Anträge auf Zulassung von Biosimilars in der Europäischen Union (EU) zuständig.<sup>3</sup> Die Zulassung wird auf Empfehlung des CHMP von der Europäischen Kommission erteilt.

Monoklonale Antikörper und Fusionsproteine mit Antikörperanteil haben sich zu wichtigen Therapeutika für die Behandlung vieler Krankheiten entwickelt und ihr Einsatz hat in den letzten 20 Jahren rasch zugenommen.<sup>4-6</sup> Die Kosten für therapeutische mAK und Fusionsproteine sind allerdings sehr hoch, was den Zugang von Patienten zu einer optimalen Therapie für viele schwere Krankheiten einschränken kann. Einer der Hauptgründe für die hohen Kosten ist das Fehlen eines ausreichenden Wettbewerbs auf dem Markt für Biologika, insbesondere bei Produkten, deren Patent- und Datenschutz abgelaufen ist.<sup>4, 7-11</sup> Nachahmerprodukte von Original-Biologika, d. h. Biosimilars, haben bereits zu Kostenreduktionen geführt und damit den Zugang zu Biologika in der gesamten EU verbessert.<sup>11</sup>

Der erste biosimilare monoklonale Antikörper Infliximab (Remsima®/Inflectra®) wurde 2013 von der Europäischen Kommission für den EU-Markt zugelassen. Seitdem wurden im Europäischen Wirtschafts-

\* Dr. Elena Wolff-Holz ist eine der beiden Hauptautoren der Publikation Kurki P et al.<sup>1</sup> und steht stellvertretend für die Autoren der Originalpublikation.

raum mehr als 20 biosimilare mAK (Stand Juli 2020) zugelassen. Der Erfolg von Biosimilar-mAK hängt jedoch auch von der Bereitschaft der Ärzte ab, ihren Patienten Biosimilars zu verschreiben. Der wichtigste Aspekt einer solchen Verschreibungspraxis ist die Umstellung (switch) von Originalpräparaten (Referenzprodukten) auf ihre jeweiligen Biosimilars.<sup>10</sup> Die Tatsache, dass es sich bei Biosimilars um Arzneimittel handelt, die dem Referenzarzneimittel zwar nachgewiesenermaßen sehr ähnlich, jedoch nicht identisch mit ihm sind, hat von Beginn an Diskussionen beflügelt, inwiefern sie tatsächlich austauschbare gleichwertige Arzneimittel sind.

EU-Biosimilars haben in den vergangenen 15 Jahren eine ausgezeichnete Sicherheitsbilanz vorzuweisen.<sup>12</sup> Immer wieder wird jedoch behauptet, dass Biosimilars der zweiten Generation (d. h. komplexe Glykoproteine wie mAK und Fusionsproteine mit Antikörperanteil) zusätzliche Risiken bergen könnten.<sup>13–15</sup> Umfragen bei Verschreibern lassen darauf schließen, dass Kliniker Biosimilars im Allgemeinen gerne zuvor unbehandelten Patienten verschreiben, aber bei der Umstellung von Patienten von Referenzprodukten auf Biosimilars zögerlicher sind.<sup>16–18</sup> Infolgedessen ist die Akzeptanz von Biosimilars in vielen europäischen Ländern eingeschränkt.<sup>11</sup>

Ziel der Datenanalyse war es, die verfügbaren regulatorischen Dokumente der EMA hinsichtlich der Sicherheit, Immunogenität, Verabreichungsvorrichtungen und Austauschbarkeit von Biosimilar-mAK und verwandten Fusionsproteinen zu überprüfen, um die Bedenken der verschreibenden Ärzte aufzugreifen.

## METHODEN

Stichtag für die Analyse der Biosimilars war der 31. Juli 2020.

Die Sicherheits-, Immunogenitäts- und Austauschbarkeitsdaten der klinischen Studien wurden auf der Grundlage der Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte (European Public Assessment Reports, EPARs) analysiert. Diese EPARs basieren auf den Beurteilungsberichten über die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilar-Arzneimitteln auf der Grundlage der vom Hersteller bei der EMA-Geschäftsstelle eingereichten Unterlagen. Die Beurteilungsberichte werden von zwei unabhängigen Bewertungsteams von verschiedenen Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedstaaten erstellt, die sich aus Experten für Biotechnologie, Pharmazie, nicht klinische Prüfungen, klinische Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien zusammensetzen. Die EPARs werden regelmäßig aktualisiert, um die neuesten regulatorischen Informationen über Arzneimittel zu berücksichtigen.<sup>18</sup> Die EPARs für monoklonale Antikörper sind auf der Website des PEI ([www.pei.de](http://www.pei.de)) und der EMA zu finden.<sup>19</sup>

Die Analyse der Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen aller zugelassenen biosimilaren mAK und AK-Fusionsproteine sowie ihrer Referenzprodukte erfolgte auf der Grundlage der letzten regelmäßigen aktualisierten Sicherheitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSURs) und anderer Sicherheitsberichte, die der EMA vorgelegt worden waren. Bei den PSURs handelt es sich um regelmäßig vorgelegte Pharmakovigilanzdokumente, die eine umfassende, präzise und kritische Analyse des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels ermöglichen sollen, wobei neue oder sich abzeichnende Informationen aus Spontanberichten über unerwünschte Ereignisse sowie pharmakoepidemiologische und klinische Studien berücksichtigt werden.<sup>20, 21</sup>

Eine weitere Quelle sind Ergebnisse von PSUSA-Verfahren: In Safety Update Single Assessments (PSUSAs) werden die Periodic Safety Update Reports PSURs oder auch Sicherheitsberichte von Arzneimitteln bewertet, die dieselben Wirkstoffe oder Kombinationen enthalten, auch wenn sie unterschiedlichen Zulassungen unterliegen und in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Die in die Auswertung einbezogenen Arzneimittel bilden sechs Produktklassen, basierend auf dem internationalen Freinamen (INN) des Wirkstoffs: Adalimumab, Bevacizumab, Infliximab, Rituximab,

## REFERENZEN

1. Kurki P et al.: Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective. *Drugs*. 2021;81(16):1881-1896

2. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview)

3. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview)

4. Tsumoto K et al.: Future perspectives of therapeutic monoclonal antibodies. *Immunotherapy*. 2019;11(2):119-127

5. Shepard HM et al.: Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond)*. 2017;17:220-232

6. Castelli MS et al.: The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00535

7. Urquhart L: Top product forecasts 2020 antibody therapies. Available at: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00011-5/d41573-020-00011-5.pdf>. A

8. Saleem T et al.: Biosimilars as a future, promising solution for financial toxicity: a review with emphasis on bevacizumab. *Cureus*. 2020;12(7) e9300

9. Cornes P: The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. *Target Oncol*. 2012;7(1):S57-67

10. Kelly C, Mir F: Biological therapies: how can we afford them? *BMJ*. 2009;339:666-669

11. Troein P et al.: The impact of biosimilar competition in Europe. 2020. Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/biosimilar\\_competition\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/biosimilar_competition_en.pdf). Accessed 27 Mar 2021

12. European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Available at: [www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf). Accessed 27 Mar 2021

13. Mellstedt H: Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl*. 2013;11(3):1-11

Trastuzumab und Etanercept. Die PSURs und PSUSAs wurden aus dem PSUR-Repository bei der EMA abgerufen. Um das Fehlen von kürzlich aktualisierten Sicherheitsdaten für Trastuzumab (PSUR-Stichtag: September 2018) auszugleichen, wurde die Bewertungshistorie dieser Produktklasse untersucht, um relevante Sicherheitsinformationen nach dem PSUR-Stichtag zu finden. Postmarketing-Daten werden in aggregierter Form dargestellt, da sie vertrauliche Informationen enthalten können.

PSURs für Biosimilars, die im Jahr 2020 zugelassen wurden, waren noch nicht verfügbar für Amsparity (Adalimumab, EU-Zulassung 13. Februar 2020), Nepexto (Etanercept, EU-Zulassung 20. Mai 2020), Zercepac (Trastuzumab, EU-Zulassung 27. Juli 2020) und Ruxience (Rituximab, EU-Zulassung 1. April 2020).

Folgende Postmarketing-Informationen wurden für die Auswertung abgerufen:

- (1) geschätzte kumulative Patientenexposition nach dem Inverkehrbringen seit dem internationalen Geburtsdatum des Produkts,
- (2) wichtigste Sicherheitsdaten von Biosimilar-mAK, einschließlich Bewertungen möglicher Sicherheits-signale,
- (3) Änderungen der Sicherheitsinformationen von Produkten,
- (4) Risikominimierungsaktivitäten für bestimmte Sicherheitsbedenken und
- (5) Auswirkungen neuer Sicherheitsinformationen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produkts.

### STUDIEN ZUR AUSTAUSCHBARKEIT VON MONOKLONALEN ANTIKÖRPERN UND BIOSIMILARS

Der Begriff Austauschbarkeit wird hier verwendet für die Möglichkeit, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel auszutauschen, von dem die gleiche klinische Wirkung erwartet wird. Dies könnte bedeuten, dass ein Referenzprodukt durch ein Biosimilar (oder umgekehrt) oder ein Biosimilar durch ein anderes ausgetauscht wird.

Der Austausch kann geschehen durch

- **Wechsel**, wenn der verschreibende Arzt entscheidet, ein Arzneimittel gegen ein anderes Arzneimittel mit dem gleichen Behandlungsziel auszutauschen.
- **Substitution** (automatisch), wenn ein Arzneimittel anstelle eines anderen vergleichbaren und austauschbaren Arzneimittels auf Apothekenebene ohne Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt abgegeben wird.<sup>12</sup>

Die Bewertungen zur Zulassung von Biosimilars (abgebildet in EPARs) fokussieren auf Qualität, nicht klinische Untersuchungen, klinische Prüfungen zur Sicherheit und Wirksamkeit beim Patienten, nicht aber auf Austauschbarkeit. Daher wurden durchgeführte Switch-Studien primär unter dem Gesichtspunkt der Sicherheit analysiert. Die Switch-Studien hatten unterschiedliche Designs (siehe Abbildung Seite 22).

Informationen, um welche konkreten Switch-Studien es sich handelte, finden sich in [Tabelle 3 der Originalpublikation](#).<sup>1</sup> Die größten Studien wurden mit den Biosimilars Infiximab und Adalimumab durchgeführt. Die meisten Studien beinhalteten einen einzigen Wechsel in der ursprünglichen Referenzgruppe, die nach dem Zufallsprinzip entweder mit dem Referenzprodukt weiterbehandelt oder auf das Biosimilar umgestellt wurden. In der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse wurden die umgestellten Patienten mit nicht umgestellten Patienten verglichen, die mit dem Biosimilar und/oder dem Referenzarzneimittel behandelt wurden (siehe Abbildung Seite 22: a). Bei allen eingeschlossenen Studien handelte es sich um Erweiterungen der zulassungsrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien, die der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt worden waren.

14. Declerck PJ: Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(2):153-156

15. Blandizzi C et al.: Transitioning from first- to second-generation biosimilars: an appraisal of regulatory and post-marketing challenges. *Pharmacol Res.* 2018;128:306-314

16. Sarnola K et al.: Physicians' perceptions of the uptake of biosimilars: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10: e034183

17. O'Callaghan J et al.: Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: a survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017;88:252-261

18. European Medicines Agency. European public assessment reports: background and context. Available at: [www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context). Accessed 11 Nov 2020

19. European Medicines Agency. Find medicines. Available at: [www.ema.europa.eu/en/medicines](http://www.ema.europa.eu/en/medicines)

20. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). EMA/816292/2011 Rev 1. [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vii-periodic-safety-update-report-rev-1\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-vii-periodic-safety-update-report-rev-1_en.pdf)

21. European Medicines Agency. Periodic safety update single assessments. Available at: [www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#periodic-safety-update-report-single-assessments-\(psusas\)-section](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data#periodic-safety-update-report-single-assessments-(psusas)-section)

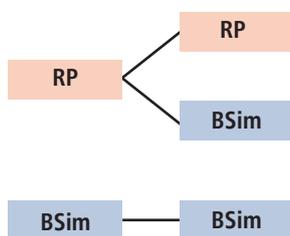
22. Medicines for Europe. 2020. Available at: [www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/12/BIQS5.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/12/BIQS5.pdf). Accessed 8 Apr 2021

23. McKinnon R et al.: Biosimilarity and interchangeability: principles and evidence: a systematic review. *BioDrugs.* 2018;32:27-53

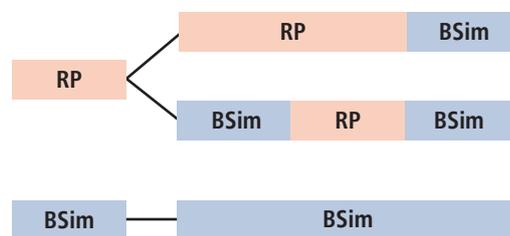
24. Cohen HP et al.: Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs.* 2018;78(4):463-478

25. Wiland P et al.: Biosimilar switching – current state of knowledge. *Reumatologia.* 2018;56:234-242

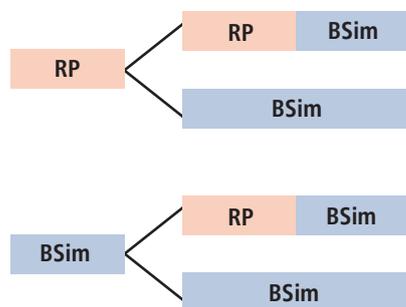
(a) Typische Single-Switch-Studien



(b) PF-06410293 (Amsparity)



(c) FKB327 (Hulio)



(d) GP2017 (Hyrimoz, Hefiya, Halimatoz)

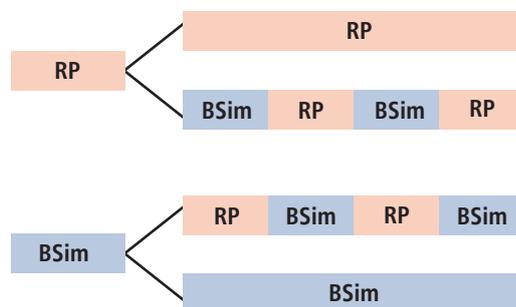


Abbildung: Studiendesigns zur Austauschbarkeit von monoklonalen Antikörpern

RP = Referenzprodukt, BSim = Biosimilar

Bei den Studien zu den biosimilaren Adalimumab-Präparaten Amsparity und Hulio gab es zwei aufeinanderfolgende Wechsel (Referenzprodukt zu Biosimilar zu Referenzprodukt) (Abbildung: b, c), während bei der Studie zu den biosimilaren Adalimumab-Präparaten Hyrimoz/Hefiya/Halimatoz drei Wechsel stattfanden (Abbildung: d). Für die biosimilaren Bevacizumab-Präparate Zirabev und Mvasi sowie für die Trastuzumab-Präparate Ontruzant, Herzuma, Trazimera, Ogivri und Zercepac waren keine Switch-Daten verfügbar.

ERGEBNISSE

In der Publikation von Kurki et al.<sup>1</sup> werden die Datenanalysen ausführlich vorgestellt. Aus Platzgründen kann hier auf die Einzelvergleiche bzw. -daten nicht eingegangen werden. Wie schon oben beschrieben, ist der Volltext der Arbeit frei zugänglich, sodass die Details dort nachgelesen werden können. Zusammengefasst stellen die Autoren fest:

Die Daten aus der Zeit vor der Zulassung aus den EPARs (sechs verschiedene biosimilare Adalimumabs, drei Infliximabs, drei Etanercepts, drei Rituximabs, zwei Bevacizumabs und sechs Trastuzumabs) zeigten, dass die Häufigkeiten von behandlungsbedingt zum Tode führenden unerwünschten Ereignissen (treatment emergent adverse events, TEAEs), die zu einem Behandlungsabbruch führten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (severe adverse events, SAEs) und den wichtigsten unerwünschten Ereignissen (adverse events, AEs) zwischen den Biosimilars und ihren Referenzprodukten vergleichbar waren.

Die Verfügbarkeit neuer Darreichungsformen und Verabreichungsformen von Biosimilars kann die Wahlmöglichkeiten der Patienten erweitern und ein neuer Faktor bei der Entscheidung für einen Wechsel sein. Die Analyse der Daten aus der Nachbeobachtungsphase von bis zu sieben Jahren ergab

26. Barbier L et al.: The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-775

27. Kurki P et al.: Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs.* 2017;31:83-91

28. Ebberts HC, Schellekens H: Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discov Today.* 2019;24(10):1963-1967

29. Doevendans E, Schellekens H: Immunogenicity of innovative and biosimilar monoclonal antibodies. *Antibodies (Basel).* 2019;8(1):21

30. Strand V et al.: Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs.* 2017;31:299-316

31. Bielsky MC et al.: Streamlined approval of biosimilars: moving on from the confirmatory efficacy trial. *Drug Discov Today.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.006>

32. Mellstedt H: Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 2013;11(3):1–11

33. Alvarez DF et al.: Interchangeability of biosimilars: what level of clinical evidence is needed to support the interchangeability designation in the United States? *BioDrugs.* 2020;34(6):723-732

34. Barbier L et al.: The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):734-775

35. US FDA. FDA News Release 2020. FDA and FTC announce new efforts to further deter anti-competitive business practices, support competitive market for biological products to help Americans. Available at: [www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-ftc-announce-new-efforts-further-deter-anti-competitive-business-practices-support](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-ftc-announce-new-efforts-further-deter-anti-competitive-business-practices-support)

36. Leicher BA: Ensuring patient safety and avoiding anti-competitive deterrents to investment and innovation in biosimilars and interchangeable biologics. 2014. Available at: <https://cdn.ymaws.com/www.papharmacists.com/resource/resmgr/Legislative/>

keine besonderen auf Biosimilars zurückzuführende, unerwünschten Ereignisse. Kein Biosimilar musste aus Sicherheitsgründen zurückgezogen werden. Dies gilt trotz der erheblichen Patientenexposition mit Biosimilars sowohl bei zuvor unbehandelten Patienten als auch bei Patienten, die vom Referenzprodukt auf das Biosimilar umgestellt wurden. Die Analyse der Daten aus den Umstellungsstudien, die in den Zulassungsanträgen vorgelegt wurden, zeigte, dass ein einmaliger oder mehrfacher Wechsel zwischen dem Originalpräparat und seinem Biosimilar keine negativen Auswirkungen auf die Sicherheit, Wirksamkeit oder Immunogenität hatte.

## DISKUSSION

Dies ist die erste Studie, die sowohl Sicherheitsdaten von Biosimilars als Teil von klinischen Studien vor Zulassung als auch Marktdaten nach Zulassung, Verabreichungsmethoden sowie im Zulassungsdossier eingereichte Daten zur Austauschbarkeit der biosimilaren mAK und Fusionsproteine für Autoimmun- und Onkologieindikationen auswertet (Stichtag 31. Juli 2020). Die Produkte wurden sowohl von Angehörigen der Gesundheitsberufe (vor und nach der Zulassung) als auch von Patienten/Pflegepersonal (nach der Zulassung) verabreicht. Die Verfügbarkeit verschiedener Darreichungsformen und Verabreichungsoptionen erhöht die Auswahl für die Patienten, verhindert jedoch nicht den Wechsel zwischen dem Referenzprodukt und seinem Biosimilar.

Alle zugelassenen Biosimilarprodukte erfüllten die Anforderungen an eine hohe Ähnlichkeit des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils, einschließlich der Immunogenität. Der Wechsel beziehungsweise die Umstellung zwischen Biosimilars und ihren Referenzprodukten führte nicht zu anderen als den bekannten unerwünschten Ereignissen (Art und Anzahl) und auch nicht zu Wirkungsverlusten. Die Sicherheitsüberwachung der Biosimilar-mAK bis zu sieben Jahre nach der Zulassung ergab keine biosimilarspezifischen Sicherheits- oder Immunogenitätsbedenken – trotz der beträchtlichen Exposition von mehr als einer Million Patientenbehandlungsjahren. Die Selbstverabreichung von Biosimilar-Arzneimitteln mit verschiedenen Verabreichungsgeräten (z. B. Fertigspritze, Autoinjektoren) ist möglich und führte nicht zu einer Zunahme der unerwünschten Wirkungen. Somit können biosimilare mAK de novo oder nach einem Wechsel vom Referenzprodukt sicher verabreicht werden.

Der Schwerpunkt der Zulassungsanträge für Biosimilars liegt auf der Vergleichbarkeit von Qualität, nicht klinischen Untersuchungsergebnissen, Sicherheit und Wirksamkeit beim Patienten (zusammengefasst in den EPARs). Für die meisten biosimilaren mAK wurden Switch-Daten vorgelegt und in dieser Studie unter Sicherheitsaspekten bewertet, da die Austauschbarkeit vom CHMP implizit angenommen und nicht formell erklärt wird. Bei den Switch-Studien handelte es sich um Erweiterungen von Zulassungsstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit, die unterschiedlich konzipiert waren. Die PSURs decken alle wichtigen Sicherheitsaspekte nach dem Inverkehrbringen ab, einschließlich der unerwünschten Immunogenität und potenziellem Verlust der Wirksamkeit. Daher befasst sich die vorliegende Studie hauptsächlich mit der Sicherheit und Immunogenität nach einem Wechsel und Folgerungen, die man für die Austauschbarkeit ziehen kann.

In Anbetracht der Analyse von Biosimilar-mAK und der langfristigen Gesamtexposition gegenüber Biosimilars weltweit (über zwei Milliarden Behandlungstage) ist die Gültigkeit des Biosimilaritätskonzepts de facto fest etabliert.<sup>22</sup> Die Überprüfung von bis zu 178 Studien zum Wechsel von Referenzpräparaten auf Biosimilars, die bis 2018 durchgeführt wurden, hat keine Sicherheitsprobleme ergeben.<sup>23–26</sup>

Unsere Studie bestätigt, dass die Sicherheits- und Immunogenitätsprofile von biosimilaren mAK und Fusionsprotein mit Antikörperanteil und ihren Referenzprodukten für die Behandlung von Autoimmun- und malignen Erkrankungen ähnlich sind und sich beim Wechsel nicht verändern.

[Biosimilar\\_Leicher - DIA\\_201.pdf](#).  
Accessed 27 Mar 2021

37. Cohen HP, McCabe D: The importance of countering biosimilar disparagement and misinformation. *BioDrugs*. 2020;34:407-414

38. US FDA. Prescribing biosimilar products. 2017. Available at: [www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581341.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/UCM581341.pdf). Accessed 5 Apr 2021

39. Medicines for Europe. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines. 2020. Available at: [www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf](http://www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf). Accessed 8 Apr 2021

40. Ebbers HC, Schellekens H: Are we ready to close the discussion on the interchangeability of biosimilars? *Drug Discov Today*. 2019;24(10):1963-1967

41. Toussirot E, Marotte H: Switching from originator biological agents to biosimilars: what is the evidence and what are the issues? *RMD Open*. 2017;3: e000492

42. European Commission. EU Pharmaceutical strategy, 2020. Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharma-strategy\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/human-use/docs/pharma-strategy_report_en.pdf). Accessed 8 Apr 2021

Die aktuellen klinischen Daten unterstützen theoretische Überlegungen, wonach der Wechsel vergleichbarer Versionen therapeutischer Proteine keine Immunogenität auslöst oder erhöht.<sup>27-31</sup> Die Kenntnis des Referenzarzneimittels ist die beste Quelle über die zu erwartende Immunogenität eines Biosimilars. Die Immunogenität wird jedoch häufig als das größte unvorhersehbare Risiko von Biosimilars dargestellt, obwohl es keine Hinweise für das Auftreten immunogenitätsbedingter Risiken in der klinischen Anwendung gibt.<sup>14, 32, 33</sup> Darüber hinaus konzentriert sich ein Großteil der Debatte über die Austauschbarkeit auf die Forderung nach umfangreichen Studien mit mehrfachem Wechsel sowie auf den Wechsel zwischen verschiedenen Biosimilars des gleichen Referenzprodukts. Solche Studien würden erneut Hunderte von Patienten pro Studie erfordern, was unnötig ist und die Entwicklung von Biosimilars erschweren würde.<sup>26, 34</sup>

Die Autoren kommen in ihrer Analyse zu der Einschätzung, dass aufgrund theoretischer Überlegungen, vorhandener kontrollierter Switch-Studien und der Evidenz aus der Sicherheitsüberwachung im Alltagsgebrauch zusätzliche prospektive Switch-Studien wissenschaftlich und ethisch fragwürdig wären, da sie eine enorme Verschwendung klinischer Forschungsressourcen darstellen würden.

Die anhaltende Diskussion über systematische Switch-Studien verunsichert zu Unrecht die verschreibenden Ärzte hinsichtlich der Sicherheit und Austauschbarkeit von Biosimilars. Ein weiteres Problem sind gezielte Fehlinformationen über Biosimilars<sup>35-37</sup> und auch die Tatsache, dass die US-amerikanische FDA Austauschbarkeit (Interchangeability) anders definiert als der CHMP bei der EMA. Die US-amerikanische FDA betrachtet einen vom Arzt veranlassten Wechsel vom Referenzprodukt zum Biosimilar als medizinische Praxis. Systematische Switch-Studien sind in den USA nur für die automatische Substitution erforderlich.<sup>38</sup>

Erfahrene nationale Zulassungsbehörden in der EU sowie in Großbritannien, Norwegen, Island und Liechtenstein haben Positionspapiere herausgegeben, in denen sie die Austauschbarkeit von Biosimilars in Absprache mit oder unter Aufsicht des verschreibenden Arztes befürworten.<sup>39</sup> Bedauerlicherweise sind die Positionen nicht ganz einheitlich, was zur Verwirrung führt und ihre Wirkung schmälert.

Die Autoren halten es für sinnvoll, dass Fachgesellschaften, Arzneimittelbehörden und politische Entscheidungsträger zügig eine gemeinsame europäische Position zur Austauschbarkeit formulieren, um die rationale Verwendung von Biologika zu fördern.<sup>28, 40, 41</sup> Die Europäische Kommission will auch in Zukunft den Gebrauch von in der EU zugelassenen Biosimilars unterstützen, was eine ausdrückliche Erwähnung der Austauschbarkeit von Biosimilars zur Förderung des Wettbewerbs bedeuten könnte.<sup>42</sup>

## FAZIT

Dies ist eine Zusammenfassung der ersten umfassenden Analyse der Sicherheitsdaten von klinischen Zulassungsstudien und Langzeitsicherheitsdaten nach Marktzulassung sowie der Daten zur unerwünschten Immunogenität und Austauschbarkeit aller vor August 2020 zugelassenen biosimilaren monoklonalen Antikörper (mAK) und Fusionsproteine mit Antikörperanteil. Die Ergebnisse dieser Analyse weisen darauf hin, dass Sicherheit und Immunogenität von biosimilaren mAK und einem Fusionsprotein und ihren jeweiligen in der Europäischen Union zugelassenen Referenzarzneimitteln sehr ähnlich und diese austauschbar sind. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen theoretische Überlegungen, wonach sehr ähnliche Proteine eine ähnliche Sicherheit und Immunogenität aufweisen sollten.

Diese Studie und frühere Berichte bestätigen, dass die Bedenken hinsichtlich Sicherheit und Immunogenität bei einem Wechsel unbegründet sind. Zusätzliche systematische Switch-Studien sind daher nicht erforderlich.

## // Weiterentwicklung und Einsatz massenspektrometrisch basierter Screeningverfahren zum Nachweis toxikologisch bedenklicher N-Nitrosamine in Arzneimitteln //

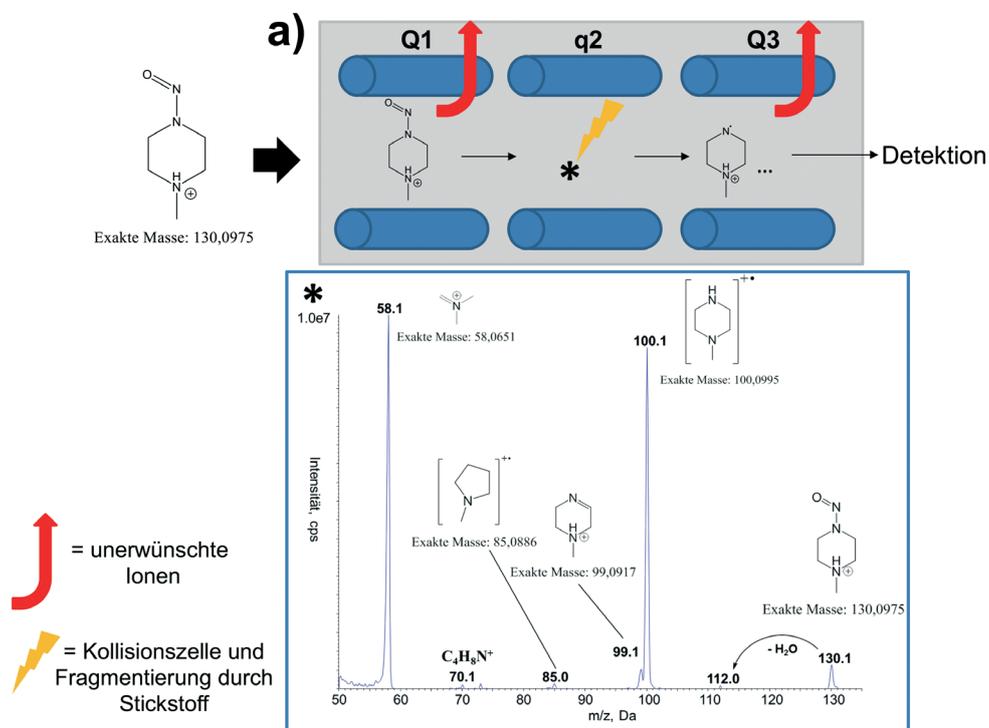
M. VOGEL  
(BfArM)

Seit Bekanntwerden der Verunreinigung des AT1-Antagonisten Valsartan mit der toxikologisch bedenklichen Verbindung *N*-Nitrosodimethylamin (NDMA) im Jahr 2018 erfolgten international sowohl auf regulatorischer wie auch auf analytischer Ebene umfangreiche Maßnahmen, um weiteren *N*-Nitrosamin-Kontaminationen entgegenzuwirken.<sup>1-3</sup> Im Rahmen der Aufarbeitung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) wurden weitreichende Vorgaben zur zukünftigen Kontrolle auf *N*-Nitrosamine und Umsetzungen von Maßnahmen an die pharmazeutische Industrie gestellt, um den hohen Ansprüchen an die Arzneimittelqualität gerecht zu werden.<sup>4</sup> Der Nachweis von NDMA in weiteren Arzneimitteln, wie Metformin sowie Ranitidin, macht die Erfordernis einer intensiven Analyse potenziell kontaminierter Arzneistoffe oder Arzneiformulierungen, die bereits die Marktzulassung erhalten haben, deutlich. Auch der Nachweis von weiteren *N*-Nitrosaminen wie 1-Nitroso-4-methylpiperazin im Wirkstoff Rifampicin sowie das erst kürzlich zurückgeführte Medikament Champix® mit der Verunreinigung Nitrosovareniclin zeigen, dass die Nitrosaminproblematik von höchster Relevanz ist.<sup>5,6</sup> Umso wichtiger ist es, analytische Methoden auf *N*-Nitrosamine weiterzuentwickeln und zu harmonisieren, um in Zukunft schneller auf weitere Kontaminationen reagieren zu können.

### HERAUSFORDERUNGEN DER NITROSAMINANALYTIK

Goldstandard der derzeitigen Analytik auf *N*-Nitrosamine ist die Massenspektrometrie, gekoppelt mit Gas- oder Flüssigkeitschromatographie (GC-MS oder LC-MS). Diese Methodik ermöglicht es, chemische Verbindungen aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften, insbesondere ihrer konstanten Werte für 1.) die chromatographische Retentionszeit, 2.) die molekularen Massen sowie nach Fragmentierung im Massenspektrometer 3.) die charakteristischen Produkt-Ionen der Verbindung zu charakterisieren und nachzuweisen (Abbildung 1, Seite 26). Letzteres kann wie eine Art „Fingerabdruck“ der chemischen Verbindung gesehen werden und dient deren eindeutiger Identifizierung. Fremdverbindungen und Verunreinigungen stören die Analytik weitestgehend nicht, da sie durch Abweichungen in der Retentionszeit, Masse oder den Produkt-Ionen identifiziert werden können. Daher zeichnet sich die chromatographiegekoppelte Massenspektrometrie insbesondere im Bereich der Spezifität und Sensitivität aus.

Analytische Referenzmethoden wurden dabei durch das European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) und den Official Medicines Control Laboratories (OMCL) entwickelt und veröffentlicht und werden regelmäßig aktualisiert.<sup>1,7</sup> Daraus resultierend erfolgte auch die Aufnahme einer entsprechenden Monografie in das Europäische Arzneibuch.<sup>8,9</sup> Schwerpunkt der veröffentlichten Methoden liegt dabei auf den Verbindungen NDMA sowie *N*-Nitrosodiethylamin (NDEA), die sich durch einige analytische Besonderheiten auszeichnen. Aufgrund ihres kleinen Molekulargewichtes und ihrer Polarität, lassen sich diese Verbindungen nur eingeschränkt über Voraufreinigungen durch z. B. Festphasenextraktion (SPE) von anderen, im hohen Überschuss vorliegenden Verbindungen, wie z. B. Arznei-



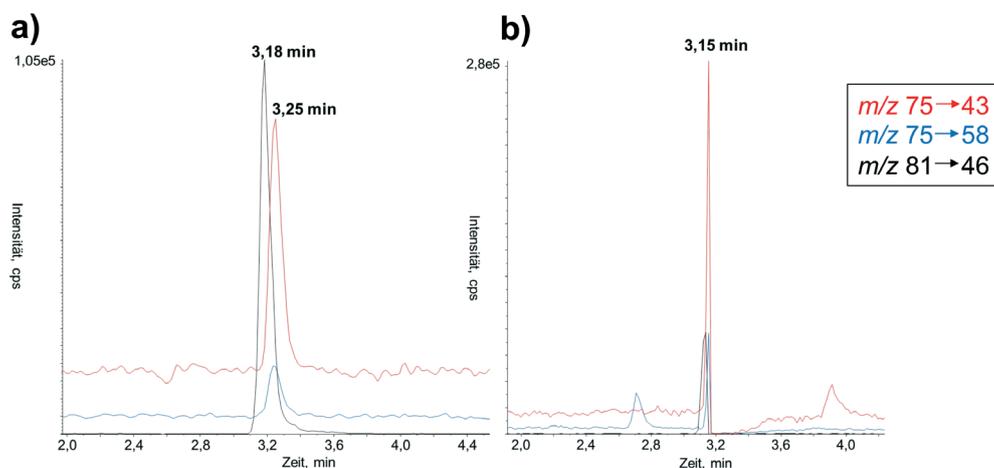
**Abbildung 1:**  
**Prinzip der Detektion von Nitrosaminen am Beispiel von 1-Methyl-4-nitrosopiperazin**

Es erfolgt vor der Detektion eine a) zweistufige Selektion des Analyten innerhalb des Massenspektrometers. Dabei wird eine hohe Spezifität und Sensitivität durch die Isolation charakteristischer Produktionen des Analyten während der einzelnen Stufen der Massenanalyse erreicht. Diese Fragment-Ionen werden im zweiten Quadrupol des Massenspektrometers (q2) durch Kollision mit Stickstoff (gekennzeichnet mit einem Stern \*) generiert und anschließend im dritten Quadrupol erneut selektiert. Es erfolgt daraufhin die Weiterleitung zum Detektor und der Nachweis der ausschließlich aus dem Analyten stammenden Ionen.

Quelle: BfArM

stoffen, abtrennen und isolieren. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Probenaufarbeitung ist, dass Extraktionslösungen aus Arzneistoffen oder Arzneistoffzubereitungen, die mit NDMA kontaminiert sind, nicht einfach durch Evaporation aufkonzentriert werden können, um z. B. die Nachweisgrenze zu senken, da NDMA flüchtig ist und ein Verlust des Analyten droht. Auch eine chromatographische Auftrennung per HPLC bedarf einer sorgfältigen Auswahl einer geeigneten Trennsäule und des Säulenmaterials. Hier sind längere Säulen kürzeren Säulen vorzuziehen, da insbesondere niedermolekulare Nitrosamine sehr früh eluiert werden. Eine Auftrennung per Gaschromatographie gestaltet sich, insbesondere für sehr kleine, flüchtige N-Nitrosamine wie NDMA, deutlich einfacher. Derzeit sehen die meisten analytischen Methoden zum Nachweis von NDMA und/oder NDEA eine reine Verdünnung des Arzneistoffes oder der Arzneistoffzubereitung in Methanol mit anschließender LC- oder GC-MS-Analytik vor.

Durch LC-MS-Studien am BfArM konnte gezeigt werden, dass auch Rückstände von Pyrrolidon aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), die häufig als Hilfsstoffe in Arzneiformen Einsatz finden, einen erheblichen Einfluss auf die Detektion von NDMA haben können. Sowohl NDMA wie auch Pyrrolidon besitzen ähnliche physikochemische Eigenschaften und lassen sich nur schwer chromatographisch voneinander trennen. Dabei bewirkt Pyrrolidon eine starke Suppression von NDMA während der massenspektrometrischen Detektion, was eine unvollständige oder sogar keine Detektion der toxikologisch bedenklichen Substanz zur Folge hat (Abbildung 2).



**Abbildung 2:**  
**Starke Unterdrückung des Peaksignals von NDMA und d6-NDMA durch eine pyrrolidonbedingte Ionensuppression nach Extraktion PVP-haltiger Tabletten**

Hier gezeigt anhand einer a) Detektion von NDMA/d6-NDMA-Referenzlösung ohne Pyrrolidon sowie b) in der Anwesenheit von Pyrrolidon. Eine deutliche Unterbrechung der Signale und der Verlust des Grundrauschens sind zu erkennen. Eine Flächenintegration zur Quantifizierung ist somit nicht mehr möglich.

Quelle: BfArM

Auch die Anwesenheit von Resten des Lösungsmittels *N,N*-Dimethylformamid (DMF) kann den Nachweis von NDMA erschweren, da sich die Isotopenmuster beider Substanzen während der Detektion überlappen und zu falsch positiven NDMA-Detektionen führen können.<sup>3, 10</sup> Hier sind hochauflösende Massenspektrometer in klarem Vorteil, da noch präziser zwischen einzelnen molekularen Massen bzw. genauer Masse-zu-Ladungs-Verhältnissen (*m/z*) differenziert werden kann. Höhermolekulare oder saure/basische *N*-Nitrosamine lassen sich per GC-MS nur schwierig nachweisen, da sich diese, aufgrund des hohen Siedepunktes, nur schlecht für die GC eignen.

Die Überlegung, ein allgemeines Screeningverfahren per Massenspektrometrie allein auf der Basis eines Stickstoffmonoxidverlustes bei Nitrosaminen zu entwickeln, gestaltet sich als sehr schwierig, da dieser Massenverlust nicht bei allen Nitrosaminen gleich stark ausgeprägt und somit die Empfindlichkeit gegebenenfalls nicht maximal ist. Mesomeriestabilisierte Nitrosamine wie z. B. Methylphenylnitrosamin sind unter den gängigen Bedingungen mit chemischer Ionisation unter Atmosphärendruck (atmospheric pressure chemical ionization, APCI) sehr oft instabil und nicht direkt erkennbar, da sich diese bereits in der Ionierungsquelle durch Stickstoffmonoxidverlust und gleichzeitiger Radikalbildung stabilisieren. Daher ist bei einem allgemeinen Screening auf unbekannte, aromatische Nitrosamine auch das Verfahren der Elektrosprayionisierung empfehlenswert. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Auswahl einer geeigneten analytischen Methode stark von den physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen Nitrosaminverbindung abhängt und bereits im Vorfeld Fehler vermieden werden können.

### STRATEGIEN DER METHODISCHEN WEITERENTWICKLUNG

Derzeitig laufende Abfragen der Arzneimittelbehörden sehen eine breit angelegte Überprüfung der verwendeten Arzneistoffe auf mögliche *N*-Nitrosaminverunreinigungen seitens der pharmazeutischen Industrie vor.<sup>3</sup> Ziel dabei ist es u. a., Kontaminationsquellen ausfindig zu machen. Dadurch lassen sich

in erster Linie Prozessvorgänge optimieren, damit eine frühzeitige Entstehung von *N*-Nitrosaminen und eine zukünftige negative Beeinflussung der Arzneimittelqualität unterbunden werden kann. Dennoch sind weiterhin regelmäßige analytische In-Prozess-Kontrollen erforderlich, um die Abwesenheit oder die Einhaltung der vorgegebenen Grenzwerte einzelner Nitrosamine zu gewährleisten. Dabei können folgende Empfehlungen für analytische Nachweisverfahren auf Nitrosamine aus API oder Arzneimittelzubereitungen von hoher Relevanz sein:

**Tabelle: Empfehlungen zur Optimierung der Analytik auf *N*-Nitrosamine in API oder Fertig-  
arzneimitteln**

Empfehlung	Zweck	Methodik
<p><b>Senkung der Nachweisgrenze von <i>N</i>-Nitrosaminen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• noch sichere Detektion von Konzentrationsschwankungen oder des Neuauftretens bereits bekannter <i>N</i>-Nitrosamine durch Erhöhung der Empfindlichkeit</li> <li>• kleine Abweichungen oder kontinuierliche Annäherung an Grenzwerte, mit der Gefahr der Überschreitung, lassen sich frühzeitig erkennen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anreicherung von <i>N</i>-Nitrosaminen während der Probenaufarbeitung durch z. B. SPE-Vorreinigung; die Verwendung von Aktivkohle besitzt gute Eigenschaften, auch kleine Nitrosamine wie NDMA anzureichern<sup>11</sup></li> <li>• Optimierung der Geräteparameter</li> </ul>
<p><b>Verbesserung der chromatographischen Auftrennung</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substanzen, die sich auf die Ionisierung von <i>N</i>-Nitrosaminen negativ auswirken können, sind von diesen per Chromatographie zu trennen</li> <li>• Zugang zum Multiplexing, d. h. dem Nachweis mehrerer Analyten in einer analytischen Methode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primär: Auswahl einer möglichst langen chromatographischen Säule mit kleiner Partikelgröße</li> <li>• sekundär: Ausweichen auf ein anderes Material der stationären Phase</li> </ul>
<p><b>Ausweitung der instrumentellen Analytik</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detektion und Einbindung neuer, ggf. unbekannter <i>N</i>-Nitrosamine</li> <li>• Verbesserung der In-Prozess-Kontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz hochauflösender Massenspektrometer zur Strukturklärung des <i>N</i>-Nitrosamins und Herleitung der Kontaminationsquelle</li> <li>• Implementierung von Untargeted-Verfahren in der Routineanalytik, um Änderungen in der Zusammensetzung von pharmazeutischen Produkten frühzeitig zu erkennen</li> </ul>

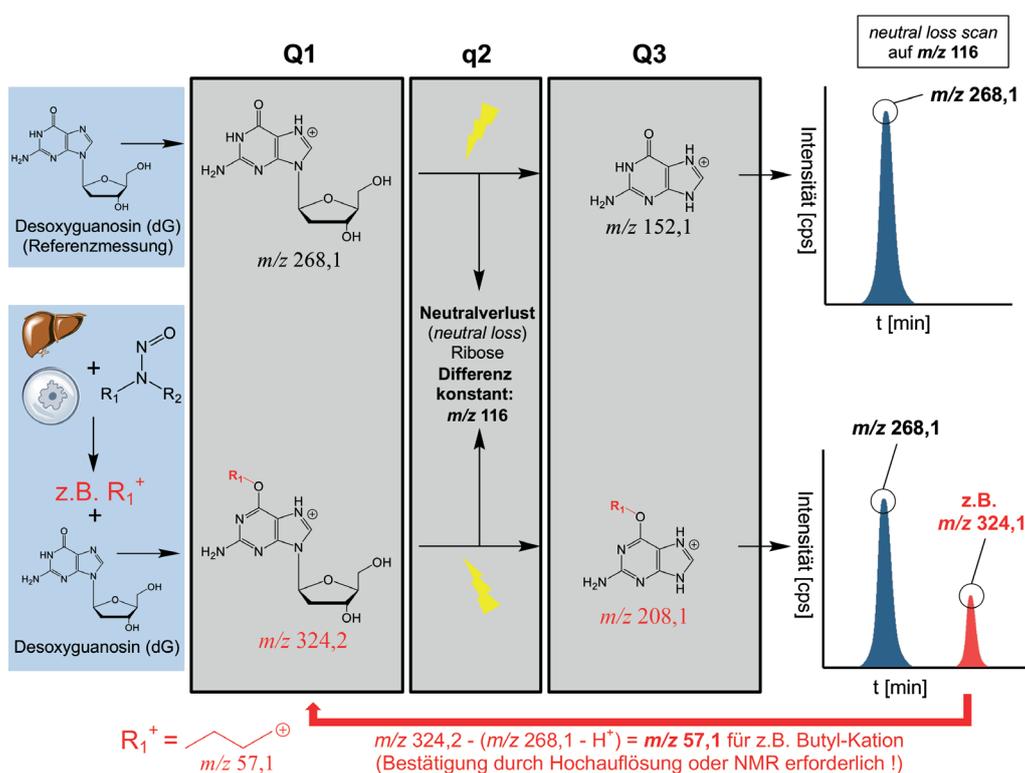
**FORSCHUNGSARBEIT AM BFARM**

Ursachenanalysen haben gezeigt, so auch im Valsartan-Fall von 2018, dass einer der Hauptgründe für das Auftreten von Nitrosaminen das ungünstige Zusammenspiel aus sekundären Aminen sowie Nitrit ist. Zusätzlich spielt auch die enzymatische Aktivierung, genauer Hydroxylierung von Nitrosaminen in der Leber bei der Entstehung von reaktiven Carbenium-Ionen, die das eigentliche toxikologische Agens darstellen, eine entscheidende Rolle bei der toxikologischen Beurteilung.

Es sind jedoch auch andere Ursachen für die Entstehung von Nitrosaminen denkbar, die u. U. von den bekannten Wegen abweichen.<sup>1, 12, 13</sup> Ungünstige Lagerungen von Arzneimitteln, z. B. bei zu hoher UV-Strahlung und/oder Temperatur, können Abbaumechanismen in Gang setzen. Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch im Einzelfall reaktive Arzneistoff- oder Hilfsstoffzwischenprodukte freiwerden und als Ausgangssubstanzen neuer Nitrosamine dienen können. Umso wichtiger ist es, analytische Methoden zu besitzen, die eine Vielzahl von bekannten wie auch unbekanntem Nitrosaminen nachweisen können.

Am BfArM wird zurzeit an Analyseverfahren geforscht, welche die Aufdeckung allgemein alkylierender Verbindungen aus Arzneistoffen und Arzneimittelzubereitungen zum Ziel haben. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Molekülen, die nach enzymatischer Giftung in der Leber in der Lage sind, gezielt DNA-Basen zu alkylieren und somit potenziell mutagen wirken zu können. So auch im Falle neuer Arten von Nitrosaminen. Die Möglichkeit der sogenannten Neutralverlust (neutral loss)-Analytik per Massenspektrometrie ermöglicht eine Bestimmung von z. B. unbekanntem Alkylanzien durch Reaktion mit einem Opfermolekül mit bekannter Masse und bekannten spezifischen Produkt-Ionen nach Fragmentierung im Massenspektrometer. Mit Hilfe des Neutralverlustscreenings ist es möglich, neue Ausgangsverbindungen, die auch charakteristische Produkt-Ionen aufweisen, aber von der Masse des Opfermoleküls abweichen, zu identifizieren. Diese Differenz entspricht der Masse des Alkylanz. Eine Strukturaufklärung

**Abbildung 3:**  
Prinzip der LC-MS/MS-Neutralverlust (neutral loss)-Analytik am Beispiel von Nitrosaminen nach In-vitro-Giftung durch Leberenzyme und anschließender Reaktion mit der DNA-Base Desoxyguanosin, die hier als Opfermolekül fungiert  
Quelle: BfArM



## REFERENZEN

1. EMA: Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004 Nitrosamine impurities in human medicinal products. 25 June 2020, EMA/369136/2020; [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf)

2. EMA: Nitrosamine impurities. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities#guidance-for-marketing-authorisation-holders-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities#guidance-for-marketing-authorisation-holders-section)

3. EMA: Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products. 14 October 2021, EMA/409815/2020 Rev.6; [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

4. Ruepp R et al.: The EU Response to the Presence of Nitrosamine Impurities in Medicines. *Front. Med.*, 19 November 2021; <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782536>

5. Wohlfart J et al.: The nitrosamine contamination of drugs, part 3: Quantification of 4-Methyl-1-nitrosopiperazine in rifampicin capsules by LC-MS/HRMS. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;203:114205. doi:10.1016/j.jpba.2021.114205

6. Moll D: Rückruf: N-Nitroso-Vareniclin in allen Champix-Chargen nachgewiesen. *DAZ.online.* 28.09.2021; [www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/09/28/rueckruf-n-nitroso-vareniclin-in-allen-champix-chargen-nachgewiesen](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2021/09/28/rueckruf-n-nitroso-vareniclin-in-allen-champix-chargen-nachgewiesen)

7. edqm: Ad hoc projects of the OMCL Network. [www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network#AZBT](http://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network#AZBT)

8. European Pharmacopoeia, 10.0, 0685 (01/2020)

9. European Pharmacopoeia, 10.6, 2.5.42 (04/2021)

kann nun über weitere Experimente, wie z. B. hochauflösender Massenspektrometrie, oder, nach Isolierung der Ausgangsverbindung vor der enzymatischen Giftung, per Nuklearmagnetresonanzspektroskopie (NMR) erfolgen. Das Prinzip ist in Abbildung 3, Seite 29, dargestellt.

## FAZIT

Das Auftreten der potenziell mutagen wirkenden Verbindung NDMA in Arzneimitteln löste weitreichende regulatorische wie auch analytische Maßnahmen aus, um zukünftig frühzeitig die Entstehung von Nitrosaminen bei der Produktion von Arzneimitteln zu erkennen, weiteren Kontaminationen vorzubeugen und weiterhin die Qualität von Arzneimitteln zu sichern. Dabei empfehlen sich ein Ausbau und die Intensivierung der Arzneistoff- und Arzneimittelanalytik sowohl vor, während und nach der Arzneimittelproduktion, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass weitere bislang unbekannte Nitrosamine, wie im Falle Nitrosovareniclin und 1-Nitroso-4-methylpiperazin/Rifampicin, auftreten. Auch der Analytik von Hilfsstoffen oder der Rückstandsanalytik potenzieller Nitrosamin-Vorläufermoleküle sollte in Zukunft mehr Beachtung zuteilwerden. Durch die öffentliche Sensibilisierung und die Erkennung der Problematik sind bereits einige Gegenmaßnahmen durch die Europäische Arzneimittelagentur eingeleitet worden, damit die Patientensicherheit auch in Zukunft gewährleistet ist.

10. Yang J et al.: A Cautionary Tale: Quantitative LC-HRMS Analytical Procedures for the Analysis of N-Nitrosodimethylamine in Metformin. *AAPS J.* 2020;22(4):89. doi: 10.1208/s12248-020-00473-w

11. Topuz E et al.: A Practical LC-MS/MS Method for the Detection of NDMA at Nanogram per Liter Concentrations in Multiple Water Matrices. *Water, Air, & Soil Pollution.* 2012;223(9):5793-5802. doi:10.1007/s11270-012-1315-1

12. Anselme J-P: The Organic Chemistry of N-Nitrosamines: A Brief Review. In: *N-Nitrosamines*, vol 101. ACS Symposium Series, vol 101. AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, pp 1-12. doi:10.1021/bk-1979-0101.ch001

13. Beard JC et al.: An Organic Chemist's Guide to N-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. *J Org Chem.* 2021;86(3):2037-2057. doi:10.1021/acs.joc.0c02774

## NEUES IN KÜRZE

**SAFEVAC 2.0-APP – AUCH ANGABEN ZU IMPFUNGEN AB ZWÖLF JAHREN UND BOOSTER-IMPFUNGEN MÖGLICH**

Das Paul-Ehrlich-Institut hat als Teil einer proaktiven Surveillance der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen die Smartphone-App 2.0 entwickelt. Über sie werden zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe gewonnen und zudem Daten zum Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von zwölf Monaten nach Impfung erhoben. Die neue App wurde ausführlich im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2020<sup>1</sup> vorgestellt.

Mit der Zulassungserweiterung der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 ab einem Alter von zwölf Jahren und der Impfpflicht durch die Ständige Impfkommission (STIKO) wurde auch die SafeVac-App um die Möglichkeit erweitert, dass Kinder und Jugendliche ab einem Alter von zwölf Jahren nach Zustimmung ihrer Eltern an der Befragung teilnehmen.<sup>2</sup>

Eine weitere Erweiterung der SafeVac 2.0-App erfolgte nach Empfehlung der STIKO zur Auffrischimpfung gegen COVID-19. Seit Anfang Dezember 2021 ist es für Teilnehmende ab zwölf Jahren möglich, in der

App einzutragen, wie gut sie ihre Boosterimpfung gegen COVID-19 vertragen haben.<sup>3</sup>

Anders als die Angaben zur Grundimmunisierung können die Angaben zur Boosterimpfung auch rückwirkend gemacht werden, sofern die Registrierung in der SafeVac-App bei der Grundimmunisierung erfolgte. Die 48-Stunden-Regelung wie bei der Befragung zur Erstimpfung gilt hier nicht.

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zur Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen haben sich bis zum 30.11.2021 insgesamt 724.581 Personen mit mindestens einer Impfdosis in der App registriert. Dies entspricht 1,3 Prozent der geimpften Personen bei bisher insgesamt 59.407.188 Erstimpfungen (Stand 30.11.2021). In 2.806 Meldungen (0,39 Prozent) wurden schwerwiegende Reaktionen berichtet.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohl-

sein, Muskelschmerzen, Schwindel, Schwellung an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Fieber und Gelenkschmerzen.

1. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2020; [www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2020-safevac-app.pdf](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2020-safevac-app.pdf)

2. SafeVac 2.0-App – jetzt auch Teilnahme für Kinder ab 12 Jahren und Jugendliche möglich; [www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211103-safevac-app-teilnahme-kinder-jugendliche-ab-12-jahre.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211103-safevac-app-teilnahme-kinder-jugendliche-ab-12-jahre.html)

3. SafeVac 2.0-App – Angaben zur Booster-Impfung ab sofort möglich; [www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211202-safevac-2-0-app-angaben-booster-impfung-moeglich.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/211202-safevac-2-0-app-angaben-booster-impfung-moeglich.html)



## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Oktober bis Dezember 2021 //

(STAND 10.12.2021)

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (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 28 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)**

#### **Amfepramon: Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie – Überprüfung gestartet**

Die EMA hat eine Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel, die zur Behandlung der Adipositas eingesetzt werden, eingeleitet. Diese Arzneimittel sind in einigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Behandlung von betroffenen Patienten (Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m<sup>2</sup>), die auf andere gewichtsreduzierende Maßnahmen allein nicht angesprochen haben, zugelassen. Amfepramonhaltige Arzneimittel sind für eine Anwendung von vier bis sechs Wochen und nicht länger als drei Monate zugelassen.

Bei der Überprüfung des jüngsten regelmäßigen, aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts von Amfepramon durch den PRAC der EMA wurden Bedenken geäußert, die eine weitergehende Bewertung erforderlich machen. Hierzu gehören Herzprobleme, Lungenhochdruck, eine Anwendung des Arzneimittels für mehr als drei Monate, die Überschreitung der empfohlenen Höchstdosis und die Anwendung während der Schwangerschaft trotz gegenteiliger Empfehlungen. Aufgrund dieser Bedenken forderte die rumänische Arzneimittelagentur eine Überprüfung der Sicherheit amfepramonhaltiger Arzneimittel im Zusammenhang mit deren Nutzen. Nach Abschluss der Überprüfung wird die EMA über die Empfehlungen des PRAC informieren.

Amfepramon ist ein Sympathomimetikum, das im Gehirn wirkt und dort zu Effekten führt, die denen von Adrenalin ähneln. Solche Arzneimittel reduzieren das Hungergefühl. Innerhalb der EU sind amfepramonhaltige Arzneimittel in Dänemark, Deutschland und Rumänien unter verschiedenen Handelsnamen wie Regenor<sup>®</sup> und Tenuate retard<sup>®</sup> zugelassen. Die EMA hatte bereits 1996 den Nutzen und die Risiken von Arzneimitteln wie Amfepramon überprüft.

Die Überprüfung amfepramonhaltiger Arzneimittel wurde gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf Antrag Rumäniens gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da alle amfepramonhaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für gegenseitige Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgeben wird. Das noch laufende Stufenplanverfahren wird nicht weitergeführt, da die weitere Bewertung der Risiken von Amfepramon nunmehr in dem Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG auf europäischer Ebene erfolgt. Das Ergebnis dieser Bewertung wird ggf. auf nationaler Ebene durch entsprechende Maßnahmen umgesetzt.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/amfepramone-containing-medical-products](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/amfepramone-containing-medical-products)

### **Nomegestrol und Chlormadinon enthaltende Arzneimittel: Risiko für Meningiome**

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat eine Überprüfung des Meningeomrisikos von nomegestrol- und chlormadinonhaltigen Arzneimitteln gestartet.

Diese Arzneimittel können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen wie Amenorrhö (Ausbleiben der Regelblutung) und anderen Menstruationsstörungen, Gebärmutterblutungen, Endometriose (eine Erkrankung, bei welcher der Gebärmutter-schleimhaut ähnliches Gewebe an anderen Stellen des Körpers wächst), Brustspannen, als Hormoner-satztherapie oder als Verhütungsmittel (zur Geburtenkontrolle) verwendet werden.

Die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) forderte die Überprüfung aufgrund neuer Daten aus zwei epidemiologischen Studien, die in Frankreich zur Untersuchung des Meningeomrisikos bei Frauen, die diese Arzneimittel einnehmen, durchgeführt wurden. Bei einem Meningeom handelt es sich um einen Tumor der Hirnhaut, die das Gehirn und das Rückenmark umschließt. In der Regel handelt es sich um einen gutartigen Tumor, der nicht als Krebs angesehen wird. Aufgrund seiner Lage im und um das Gehirn und Rückenmark kann das Meningeom aber in seltenen Fällen ernste Probleme verursachen.

Fälle von Meningeomen wurden bei Frauen, die nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel einnehmen, gemeldet. Warnhinweise sind bereits in der Fach- und Gebrauchsinformation einiger Arzneimittel enthalten. Allerdings können diese in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich sein. Daten aus zwei Studien deuten darauf hin, dass das Risiko für Meningeome mit der Dosis und Dauer der Behandlung zunimmt und bei Frauen, die nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel über einige Jahre einnehmen, größer sein kann. Die Studien haben auch gezeigt, dass das Risiko für die Entwicklung dieser Tumore bei Frauen ein Jahr oder länger nach Absetzen nomegestrol- oder chlormadinonhaltiger Arzneimittel geringer und mit dem Risiko bei Personen, die diese Arzneimittel nie eingenommen haben, vergleichbar war.

Angesichts dieser neuen Daten wird der PRAC der EMA nun die verfügbaren Erkenntnisse prüfen und Empfehlungen abgeben, ob die Zulassungen nomegestrol- und chlormadinonhaltiger Arzneimittel in der ganzen EU angepasst werden sollten.

Nomegestrol- oder chlormadinonacetathaltige Arzneimittel, die derzeit geprüft werden, sind als Tabletten zum Einnehmen zugelassen. Sie sind allein oder in Kombination mit Estrogenen zugelassen und werden unter verschiedenen Handelsnamen in Verkehr gebracht, darunter Belara<sup>®</sup>, Zoely<sup>®</sup> und mehrere Generika. Mit Ausnahme des zentral zugelassenen Zoely<sup>®</sup> (Nomegestrolacetat/Estradiol) wurden alle anderen betroffenen Arzneimittel im Rahmen nationaler Verfahren zugelassen.

Die Überprüfung nomegestrol- und chlormadinonhaltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde auf Antrag Frankreichs gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Die PRAC-Empfehlungen werden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für die wissenschaftliche Bewertung von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Stellungnahme abgeben wird. Die letzte Phase des Prüfungsverfahrens ist die rechtsverbindliche Entscheidung durch die Europäische Kommission, die in allen EU-Mitgliedstaaten umgesetzt werden muss.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/nomegestrol-chlormadinone)

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 25–28 October 2021 PRAC meeting. 22 November 2021, EMA/PRAC/605613/2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-october-2021-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-28-october-2021-prac-meeting_en.pdf)

### **PRAC-SITZUNG VOM 25. BIS 28. OKTOBER 2021**

#### **Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. Oktober 2021**

##### **Ertapenem – toxische Enzephalopathie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (EPITT-Nr. 19498)**

Auf der Grundlage der Überprüfung der verfügbaren Informationen aus EudraVigilance und der Literatur ist der PRAC der Ansicht, dass eine begründete Möglichkeit der Kausalität für das Auftreten von Enzephalopathiefällen in Verbindung mit einer Therapie mit Ertapenem besteht und dass sich die Genesung bei diesen Patienten mit gleichzeitigen Nierenfunktionsstörungen verzögern kann. Der PRAC empfiehlt, dass der Hersteller von Invanz<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme B.V., innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen soll, um die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend zu ändern. Änderungen der Packungsbeilage werden nicht für notwendig erachtet, da die bei Enzephalopathie auftretenden Symptome bereits beschrieben sind.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ertapenem wurden Fälle von Enzephalopathie berichtet. Bei Verdacht auf eine ertapeneminduzierte Enzephalopathie (z. B. Myoklonus, Krampfanfälle, veränderter mentaler Status, herabgesetztes Bewusstsein) sollte ein Absetzen von Ertapenem erwogen werden. Patienten mit Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Risiko für eine ertapeneminduzierte Enzephalopathie und die Rückbildung kann verlängert sein.

##### **Labetalol – Schmerzen in der Brustwarze und unterdrückte Laktation (EPITT-Nr. 19639)**

Der PRAC hat die in Datenbanken, einschließlich EudraVigilance, und in der Literatur verfügbaren Informationen sowie die von Aspen Pharma vorgelegten Daten über das Risiko von Brustwarzenschmerzen und unterdrückter Laktation in Verbindung mit einer Therapie mit Labetalol geprüft. Die Daten hinsichtlich des Auftretens einer unterdrückten Laktation sind zurzeit nicht aussagekräftig genug, um Änderungen in der Produktinformation zu rechtfertigen. Jedoch sollten entsprechende Fälle weiterhin im Rahmen der routinemäßigen Sicherheitsüberwachung beobachtet werden.

##### **Lenvatinib – Kolitis (EPITT-Nr. 19691)**

Nach Prüfung der in EudraVigilance und in der Literatur verfügbaren Nachweise hat der PRAC beschlossen, dass die Hersteller von lenvatinibhaltigen Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformation um das Risiko für das Auftreten einer Kolitis mit der Häufigkeit „gelegentlich“ zu ergänzen.

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. Oktober 2021)**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Alemtuzumab	19737	Vitiligo
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19712	Myokarditis und Perikarditis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19743	Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19713	Myokarditis und Perikarditis
Sacubitril, Valsartan	19739	vasoplegisches Syndrom
Tocilizumab	19731	Enzephalopathie einschließlich posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 25. bis 28. Oktober 2021**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Adalimumab	19688	erworbene Hämophilie	Zulassungsinhaber: Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®; COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®; COVID-19 vaccine (Ad26. COV2-S [recombinant]) – COVID-19-Vaccine Janssen®; COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19732	Multisystem-Entzündungssyndrom (multisystem inflammatory syndrome, MIS)	BioNTech Manufacturing GmbH, Moderna Biotech Spain, S.L.; JanssenCilag International NV; AstraZeneca AB: Überwachung im Rahmen der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte (MSSR) und der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Ertapenem	19498	toxische Enzephalopathie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	Merck Sharp & Dohme B.V.: <ul style="list-style-type: none"> <li>s. o.</li> <li>Einreichung eines kumulativen Reviews im Rahmen des nächsten PSUR hinsichtlich der Fälle von peripheren Neuropathien (Einreichung bis zum 27. Juni 2025)</li> </ul>

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Ibrutinib	19726	plötzlicher Tod oder Herztod bei gleichzeitiger Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit ACE-Hemmern (Signal aus klinischer Studie)	Janssen-Cilag International NV: Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz
Olmesartan	19258	autoimmune Hepatitis	Zulassungsinhaber von Olmesartan enthaltenden Arzneimitteln: Kommentierung zu den vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformation (Einreichung bis zum 5. 11.2021)
Propylthiouracil	19692	Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Zulassungsinhaber von Propylthiouracil enthaltenden Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 27–30 September 2021 PRAC meeting. 25 October 2021, EMA/PRAC/540066/2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 27. BIS 30. SEPTEMBER 2021

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. September 2021

#### COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty® – Erythema multiforme (EPITT-Nr. 19721)

Nach Prüfung der Daten aus der vom Zulassungsinhaber (MAH) vorgelegten kumulativen Überprüfung hat der PRAC beschlossen, dass der MAH des COVID-19-mRNA-Impfstoffs (nukleosidmodifiziert) Comirnaty® (BioNTech Manufacturing GmbH) bis zum 1. November 2021 eine Änderung vorlegen soll, um die Produktinformationen folgendermaßen zu ändern:

Zusammenfassung der Produktmerkmale

4.8. Unerwünschte Wirkungen

SOC: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

„Erythema multiforme“ mit Häufigkeit „Nicht bekannt“

Packungsbeilage

4. Mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit „Nicht bekannt“: eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Flecken auf der Haut verursacht, die wie eine Zielscheibe oder ein „Bulls-Eye“ mit einem dunkelroten Zentrum, umgeben von helleren roten Ringen, aussehen können (Erythema multiforme)

### **COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® – Erythema multiforme (EPITT-Nr. 19720)**

Nach Prüfung der Daten aus der vom Zulassungsinhaber vorgelegten kumulativen Überprüfung hat der PRAC beschlossen, dass der Zulassungsinhaber des COVID-19-mRNA-Impfstoffs (nukleosidmodifiziert) Spikevax® (Moderna Biotech Spain, S.L) bis zum 1. November 2021 eine Änderung vorlegen soll, um die Produktinformationen folgendermaßen zu ändern:

Zusammenfassung der Produktmerkmale

4.8. Unerwünschte Wirkungen

SOC: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“

„Erythema multiforme“ mit Häufigkeit „Nicht bekannt“

Packungsbeilage

4. Mögliche Nebenwirkungen

Häufigkeit „Nicht bekannt“: Eine Hautreaktion, die rote Flecken oder Flecken auf der Haut verursacht, die wie eine Zielscheibe oder ein „Bulls-Eye“ mit einem dunkelroten Zentrum, umgeben von helleren roten Ringen, aussehen können (Erythema multiforme).

### **COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [rekombinant]) – Vaxzevria® – Immunthrombozytopenie (EPITT-Nr. 19678)**

Nach Prüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der vom Zulassungsinhaber für Vaxzevria® (Astra Zeneca AB) vorgelegten Antworten, ist der PRAC zu dem Schluss gekommen, dass zumindest eine begründete Möglichkeit besteht, dass die Impfung mit Vaxzevria® mit Fällen von Thrombozytopenie, einschließlich Immunthrombozytopenie, in Verbindung gebracht werden kann und dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe sich dieses Risikos bewusst sein sollten, insbesondere bei Patienten mit einer thrombozytopenischen Erkrankung in der Vorgeschichte.

### **Piperacillin; Piperacillin, Tazobactam – hämophagozytische Lymphohistiozytose (EPITT-Nr. 19676)**

Der PRAC stimmt überein, dass die Hersteller von Arzneimitteln, die Piperacillin/Tazobactam als Wirkstoffkombinationen oder Piperacillin als Monosubstanz enthalten, innerhalb von zwei Monaten nach der Veröffentlichung dieser PRAC-Empfehlung eine Änderungsanzeige einreichen sollen, um die Produktinformationen um das Risiko für das Auftreten einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) zu ergänzen.

Bei Patienten, die mit Piperacillin/Tazobactam als Wirkstoffkombinationen oder Piperacillin als Monosubstanz behandelt wurden, wurden Fälle von HLH berichtet, häufig nach einer Behandlungsdauer von mehr als zehn Tagen. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom mit einer pathologischen Immunaktivierung, die durch klinische Zeichen und Symptome einer exzessiven systemischen Entzündung (z. B. Fieber, Hepatosplenomegalie, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, hohe Ferritinkonzentration im Serum, Zytopenien und Hämophagozytose) gekennzeichnet ist. Patienten, bei denen frühe Manifestationen einer pathologischen Immunaktivierung auftreten, sind unverzüglich zu untersuchen. Falls die Diagnose HLH gestellt wird, sollte diese Behandlung abgebrochen werden.

### Warfarin – Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie (EPITT-Nr. 19652)

Der PRAC hat die kumulierten Daten von spontanen Fallberichten, klinischen Studien und der Literatur hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Antikoagulanzen-assoziierten Nephropathien bei mit Warfarin behandelten Patienten bewertet.

Bei Patienten mit veränderter glomerulärer Integrität oder mit einer Nierenerkrankung in der Vorgeschichte kann eine akute Nierenschädigung auftreten, möglicherweise in Verbindung mit Episoden übermäßiger Antikoagulation und Hämaturie. Einige wenige Fälle wurden bei Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung berichtet. Bei Patienten mit einer supratherapeutischen International Normalized Ratio (INR) und einer Hämaturie (einschließlich mikroskopisch festgestellter) ist eine engmaschige Überwachung einschließlich einer Bewertung der Nierenfunktion angeraten.

Der PRAC stimmt überein, dass die Zulassungsinhaber von Warfarin enthaltenden Arzneimitteln innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen um diese Informationen zu ergänzen.

Gegebenenfalls sollte der vorgeschlagene Wortlaut<sup>1</sup> an den bestehenden Text über Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathien angepasst werden.

Weiterhin sollen die betroffenen Zulassungsinhaber im nächsten PSUR eine Literaturschau über das Auftreten Antikoagulanzen-assoziiierter Nephropathien unter Warfarintherapie vorlegen, mit besonderem Augenmerk auf die potenziell erhöhte Mortalität und die verminderte Nierenfunktion als Folge einer Antikoagulanzen-assoziierten Nephropathie. In der Auswertung sollen alle neu veröffentlichten Informationen über mögliche Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung unter Warfarinbehandlung aufgeführt werden; außerdem sollen die Stärken und Schwächen der Aussagekraft der Veröffentlichungen diskutiert werden.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. September 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal
Enzalutamid	19734	Erythema multiforme
Sorafenib	19733	Tumorlyse-Syndrom (TLS)

<sup>1</sup> EMA: Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen – Teil 2. Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. September 2021. 25. Oktober 2021; EMA/PRAC/569734/2021

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 27. bis 30. September 2021**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19722	Glomerulonephritis und nephrotisches Syndrom	BioNTech Manufacturing GmbH: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax®	19724	Glomerulonephritis und nephrotisches Syndrom	Moderna Biotech Spain, S.L.: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19678	Immunthrombozytopenie	AstraZeneca AB: <ul style="list-style-type: none"> <li>• siehe Seite 37</li> <li>• Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) entsprechend des mit dem CHMP vereinbarten Beschlusses und Kommunikationsplans versenden</li> <li>• Überwachung im Rahmen der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte (MSSR)</li> <li>• weiterhin Auswertung der Fälle von Blutungen mit/ohne Thrombozytopenien</li> </ul>
Piperacillin; Piperacillin, Tazobactam	19676	hämophagozytische Lymphohistiozytose	Zulassungsinhaber von Piperacillin; Piperacillin/Tazobactam enthaltenden Arzneimitteln: <ul style="list-style-type: none"> <li>• siehe Seite 37</li> <li>• Hinzufügen der hämophagozytischen Lymphohistiozytose als wichtiges potenzielles Risiko im PSUR</li> <li>• Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)</li> </ul>
Warfarin	19652	Antikoagulanzen-induzierte Nephropathie	Zulassungsinhaber von Warfarin enthaltenden Arzneimitteln: <ul style="list-style-type: none"> <li>• siehe Seite 38</li> <li>• Bereitstellung einer Literaturübersicht im nächsten PSUR</li> </ul>

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 30 August–2 September 2021 PRAC meeting. 27 September 2021, EMA/PRAC/468914/2021

## PRAC-SITZUNG VOM 30. AUGUST BIS 02. SEPTEMBER 2021

### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. August bis 02. September 2021

#### Methotrexat – progressive multifokale Leukoenzephalopathie (EPITT-Nr. 18473)

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz aus der veröffentlichten Literatur, aus EudraVigilance und der von den Zulassungsinhabern bereitgestellten Daten wurde kein eindeutiger Kausalzusammenhang zwischen einer Therapie mit Methotrexat und dem Auftreten einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) festgestellt. Allerdings kann auch eine Mitwirkung von Methotrexat an der Entstehung von PML nicht ausgeschlossen werden.

Um die Fachkräfte des Gesundheitswesens zu sensibilisieren und die Patienten entsprechend zu beraten, stimmt der PRAC überein, dass alle Zulassungsinhaber von Methotrexat enthaltenden Arzneimitteln Änderungsanzeigen einreichen sollen, um die Produktinformationen entsprechend zu ergänzen.

#### Ponatinib – Pannikulitis (EPITT-Nr. 19681)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz und nach Bewertung der vom betroffenen Zulassungsinhaber vorgelegten Daten stimmt der PRAC überein, dass die Produktinformationen für Ponatinib aktualisiert werden sollen, um das Risiko einer Pannikulitis mit der Häufigkeit selten (bis zu einem von 1.000 Behandelten betreffend) zu berücksichtigen. Der Zulassungsinhaber von Iclusig® (Incyte Biosciences Distribution B.V.) soll daher innerhalb von zwei Monaten nach Veröffentlichung der PRAC-Empfehlung eine entsprechende Änderungsanzeige einreichen.

### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. August bis 02. September 2021)

Wirkstoff	EPITT	Signal
Alemtuzumab	19710	Autoimmunenzephalitis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Comirnaty®	19732	multisystemisches Entzündungssyndrom
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® (COVID-19 Vaccine Moderna)	19732	multisystemisches Entzündungssyndrom
COVID-19-Impfstoff (Ad26.COV2-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine Janssen®	19732	multisystemisches Entzündungssyndrom
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria®	19732	multisystemisches Entzündungssyndrom
Durvalumab	19709	Arthralgie
Obinutuzumab	19711	non-overt disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
Pregabalin	19723	toxische epidermale Nekrolyse
Tocilizumab	18860	Sarkoidose

### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 30. August bis 02. September 2021

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Fluoroquinolone <sup>2</sup>	19669	erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	Zulassungsinhaber von Fluoroquinolon enthaltenden Arzneimitteln: Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
Ibrutinib	19726	plötzlicher Tod oder Herztod bei gleichzeitiger Therapie mit Ibrutinib in Kombination mit ACE-Hemmern (Signal aus klinischer Studie)	zurzeit keine Maßnahmen
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria <sup>®</sup>	19672	Kapillarlecksyndrom (Capillary Leak Syndrome, CLS)	AstraZeneca AB: Überwachung im Rahmen der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte (MSSR) und der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Comirnaty <sup>®</sup>	19712	Myokarditis und Perikarditis	BioNTech Manufacturing GmbH: Überwachung im Rahmen der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte (MSSR)
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) Spikevax <sup>®</sup>	19713	Myokarditis und Perikarditis	Moderna Biotech Spain, S.L.: Überwachung im Rahmen der monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichte (MSSR)

<sup>2</sup> Ciprofloxacin; Delafloxacin; Levofloxacin; Lomefloxacin; Moxifloxacin; Norfloxacin; Ofloxacin; Pefloxacin; Prulifloxacin; Rufloxacin

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)  
– Draft agenda for the meeting on 29 November–02 December 2021, 29 November 2021, EMA/PRAC/611142/2021; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-november-02-december-2021_en.pdf)

### Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 29.11. bis 02.12.2021 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>laufende Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Canakinumab (EPITT 19736)	interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und Alveolarproteinose
Dabigatranetexilat (EPITT 19745)	autoimmune hämolytische Anämie
Vildagliptin (EPITT 19742)	kutane Vaskulitis
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
Abatacept (EPITT 19751)	Atemnot-Syndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
Atezolizumab (EPITT 19747)	Optikusneuritis
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® – EMEA/ H/C/005791/SDA/033 Elasmomeran (EPITT 19750)	Autoimmunhepatitis
Liraglutid (EPITT 19740)	kutane Amyloidose
Tozinameran (EPITT 19749)	autoimmune Hepatitis
<b>laufende Signalverfahren</b>	
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® – EMEA/ H/C/005791/SDA/033.2 Elasmomeran (EPITT 19713)	Myokarditis und Perikarditis
Olmesartan; Olmesartan, Amlodipin; Olmesartan, Hydrochlorothiazid; Olmesartan medoxomil, Amlodipin besilat, Hydrochlorothiazid (EPITT 19258)	Autoimmunhepatitis
Tozinameran (EPITT 19712)	Myokarditis und Perikarditis
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert) – Spikevax® – EMEA/ H/C/005791/II/0028	Scope: Submission of an updated RMP (version 2.1) to include myocarditis and pericarditis in the list of the safety concerns as an important identified risk, as requested in the outcome of the signal procedure on myocarditis and pericarditis (EPITT 19713) adopted in July 2021 (SDA 033)
Tofacitinib – EMEA/H/C/004214/II/0044	Ergänzung der Produktinformationen um Warnungen und Sicherheitsdaten hinsichtlich schwerwiegender Infektionen, viraler Reaktivierung, nicht melanomalem Hautkrebs und Knochenbrüchen

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 November–2 December 2021. News 03/12/2021; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021)

## **THEMEN VON INTERESSE AUS DER ERWEITERTEN ÜBERWACHUNG VON COVID-19-IMPfstOFFEN**

### **PRAC-Update zum Risiko von Myokarditis und Perikarditis bei mRNA-Impfstoffen**

Der PRAC hat die jüngsten Daten zum bekannten Risiko von Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung mit den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® bewertet. In diese Überprüfung wurden zwei große europäische epidemiologische Studien einbezogen. Eine Studie wurde unter Verwendung von Daten des französischen nationalen Gesundheitssystems (Epi-phare) durchgeführt, die andere basierte auf Daten eines nordischen Registers. Insgesamt bestätigt das Ergebnis der Überprüfung das Risiko von Myokarditis und Perikarditis, das bereits in den Produktinformationen für diese beiden Impfstoffe angegeben ist, und liefert weitere Einzelheiten zu diesen beiden Erkrankungen.

Auf der Grundlage der überprüften Daten hat der PRAC festgestellt, dass das Risiko für diese beiden Erkrankungen insgesamt „sehr selten“ ist, was bedeutet, dass bis zu einer von 10.000 geimpften Personen betroffen sein kann. Außerdem zeigen die Daten, dass das erhöhte Risiko einer Myokarditis nach der Impfung bei jüngeren Männern am höchsten ist. Der PRAC hat empfohlen, die Produktinformation entsprechend zu aktualisieren. Myokarditis und Perikarditis können sich innerhalb weniger Tage nach der Impfung entwickeln und sind hauptsächlich innerhalb von 14 Tagen aufgetreten. Sie wurden häufiger nach der zweiten Impfung beobachtet.

Die französischen und nordischen Studien liefern Schätzungen über die Anzahl der zusätzlichen Fälle von Myokarditis bei jüngeren Männern nach der zweiten Dosis im Vergleich zu nicht exponierten Personen desselben Alters und Geschlechts.

Für Comirnaty® zeigt die französische Studie, dass in einem Zeitraum von sieben Tagen nach der zweiten Dosis etwa 0,26 zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 12- bis 29-jährigen Jungen bzw. Männern pro 10.000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen auftraten. In der nordischen Studie gab es in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis 0,57 zusätzliche Fälle von Myokarditis bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10.000 im Vergleich zu nicht exponierten Personen.

Im Fall von Spikevax® zeigte die französische Studie, dass in einem Zeitraum von sieben Tagen nach der zweiten Dosis bei 12- bis 29-jährigen Jungen bzw. Männern pro 10.000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen etwa 1,3 zusätzliche Fälle von Myokarditis auftraten. Die nordische Studie zeigt, dass in einem Zeitraum von 28 Tagen nach der zweiten Dosis Spikevax® bei 16- bis 24-jährigen Männern pro 10.000 Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen etwa 1,9 zusätzliche Fälle von Myokarditis auftraten.

Myokarditis und Perikarditis sind entzündliche Erkrankungen des Herzens, die sich durch eine Reihe von Symptomen bemerkbar machen, zu denen häufig Atemnot, ein kräftiger Herzschlag, der unregelmäßig sein kann (Herzklopfen), und Schmerzen in der Brust gehören. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich der Verlauf von Myokarditis und Perikarditis nach einer Impfung nicht von Myokarditis oder Perikarditis im Allgemeinen unterscheidet.

Die EMA wird dieses Thema weiterhin aufmerksam verfolgen und weitere Informationen übermitteln, sobald neue Informationen vorliegen.

Die EMA bestätigt, dass die Vorteile aller zugelassenen COVID-19-Impfstoffe angesichts des Risikos einer COVID-19-Erkrankung und der damit verbundenen Komplikationen weiterhin ihre Risiken überwiegen, da wissenschaftlich belegt ist, dass sie Todesfälle und Krankenhausaufenthalte aufgrund von COVID-19 verringern.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 October 2021. News 29/10/2021; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021)

### **AUS PRAC-HIGHLIGHTS ZU IMPFSTOFFEN**

#### **PRAC prüft weitere Daten zum Myokarditis- und Perikarditis-Risiko bei mRNA-Impfstoffen**

Der PRAC prüft weitere Daten zum Risiko von Myokarditis und Perikarditis nach der Impfung mit den COVID-19-Impfstoffen Comirnaty® und Spikevax® (ehemals COVID-19 Vaccine Moderna).

Der PRAC hatte zuvor Fälle von Myokarditis und Perikarditis untersucht, die im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) spontan gemeldet wurden. Die Überprüfung endete im Juli 2021 mit der Empfehlung, beide Erkrankungen als Nebenwirkungen in den Produktinformationen für diese Impfstoffe aufzuführen, zusammen mit einer Warnung zur Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Personen, die diese Impfstoffe erhalten. Der Ausschuss hat nun die Unternehmen, die diese Impfstoffe vermarkten, aufgefordert, alle veröffentlichten Daten über den Zusammenhang zwischen Myokarditis und Perikarditis, einschließlich Daten aus klinischen Studien, aus der Literatur und aus öffentlich zugänglichen Daten, eingehend zu prüfen.

Die EMA wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe weiterhin überwachen und weitere Informationen übermitteln, sobald neue Informationen vorliegen.

#### **COVID-19-Impfstoffe: keine ausreichenden Belege für einen möglichen Zusammenhang mit dem multisystemischen Entzündungssyndrom**

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass es derzeit keine ausreichenden Beweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und sehr seltenen Fällen des Multisystem-Entzündungssyndroms (MIS) gibt. MIS ist eine seltene, schwerwiegende entzündliche Erkrankung, die viele Teile des Körpers betrifft und Symptome wie Müdigkeit, anhaltendes schweres Fieber, Durchfall, Erbrechen, Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Brustschmerzen und Atembeschwerden hervorrufen kann. MIS wurde bereits im Zusammenhang mit der COVID-19-Krankheit gemeldet.

Die Bewertung des Ausschusses basiert auf den verfügbaren Spontanberichten und rechtfertigt derzeit keine Aktualisierung der Produktinformation. Der PRAC fordert alle Angehörigen der Gesundheitsberufe auf, alle Fälle von MIS, die nach der Impfung aufgetreten sind, sowie andere unerwünschte Ereignisse bei Personen, die diese Impfstoffe erhalten haben, zu melden.

Die EMA wird alle neuen Berichte über diesen Zustand weiterhin aufmerksam verfolgen und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergreifen.

#### **PRAC beginnt Überprüfung eines Signals für Kapillarlecksyndrom nach Spikevax®**

Das PRAC hat eine Überprüfung eines Sicherheitssignals eingeleitet, um Berichte über ein Kapillarlecksyndrom bei Personen zu bewerten, die mit Spikevax® geimpft wurden.

In der EudraVigilance-Datenbank wurden sechs Fälle dieser sehr seltenen Erkrankung gemeldet, die durch Flüssigkeitsaustritt aus den Blutgefäßen gekennzeichnet ist und zu Gewebeschwellungen und Blutdruckabfall führt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht klar, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung und den Berichten über das Kapillarlecksyndrom gibt.

Die Berichte deuten auf ein „Sicherheitssignal“ hin, d. h. auf Informationen über neue oder veränderte unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit einem Arzneimittel in Zusammenhang stehen und weitere Untersuchungen rechtfertigen, insbesondere in der Bevölkerung mit einer Vorgeschichte dieser Erkrankung.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 27–30 September 2021. News 01/10/2021; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021)

Der PRAC bewertet alle verfügbaren Daten, um zu entscheiden, ob ein Kausalzusammenhang bestätigt wird oder nicht. In Fällen, in denen ein kausaler Zusammenhang bestätigt oder als wahrscheinlich angesehen wird, sind regulatorische Maßnahmen erforderlich, um das Risiko zu minimieren. Dies führt in der Regel zu einer Aktualisierung der Zusammenfassung der Produktmerkmale und der Packungsbeilage.

### **PRAC-Bewertung seltener Fälle von venösen Thromboembolien nach COVID-19 Vaccine Janssen®**

Der PRAC ist zu dem Schluss gekommen, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen dem COVID-19 Vaccine Janssen® und seltenen Fällen von venösen Thromboembolien (VTE) besteht.

VTE ist eine Erkrankung, bei der sich ein Blutgerinnsel in einer tiefen Vene bildet, in der Regel in einem Bein, Arm oder in der Leiste, und in die Lunge wandern kann, was zu einer Blockade der Blutzufuhr führen kann, mit möglicherweise lebensbedrohlichen Folgen. Dieses Sicherheitsproblem unterscheidet sich von der sehr seltenen Nebenwirkung der Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS), d. h. Blutgerinnsel mit niedrigen Blutplättchen.

VTE wurde in den Risikomanagementplan für den Impfstoff COVID-19 von Janssen als zu untersuchendes Sicherheitsproblem aufgenommen, da in der großen klinischen Studie, die zur Zulassung dieses Impfstoffs führte, in der geimpften Gruppe ein höherer Anteil an VTE-Fällen beobachtet wurde als in der Placebogruppe. Die Frage wird weiterhin genau beobachtet.

Der PRAC hat nun neue Erkenntnisse aus der oben beschriebenen Studie sowie neue Erkenntnisse aus einer anderen großen klinischen Studie geprüft. In dieser zweiten Studie gab es keinen Anstieg venöser thromboembolischer Ereignisse bei Personen, die den COVID-19-Impfstoff von Janssen erhielten. Der PRAC prüfte auch Daten aus der Zeit nach dem Inverkehrbringen, d. h. Daten, die während der Anwendung des Impfstoffs im Rahmen von Impfkampagnen erhoben wurden. Unter Berücksichtigung aller Belege kam der Ausschuss zu dem Schluss, dass eine begründete Möglichkeit besteht, dass seltene Fälle von VTE mit der Impfung mit COVID-19-Impfstoff Janssen in Zusammenhang stehen.

Der Ausschuss empfiehlt daher, VTE als seltene Nebenwirkung von COVID-19-Impfstoff Janssen in der Produktinformation aufzuführen, zusammen mit einem Warnhinweis zur Sensibilisierung der Angehörigen der Gesundheitsberufe und der Personen, die den Impfstoff einnehmen, insbesondere derjenigen, die möglicherweise ein erhöhtes VTE-Risiko haben.

Als Teil der Sensibilisierungsbemühungen hat der PRAC den Inhalt einer direkten Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe gebilligt, die in diesem Dokument im Abschnitt „Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe“ näher beschrieben wird.

### **PRAC-Bewertung von Fällen von Immunthrombozytopenie nach Vaxzevria® und COVID-19 Vaccine Janssen®**

Der PRAC bewertete Fälle von Immunthrombozytopenie (ITP), die nach der Impfung mit Vaxzevria® und COVID-19 Vaccine Janssen® gemeldet wurden. ITP ist eine Erkrankung, bei der das Immunsystem fälschlicherweise Blutplättchen angreift, die für eine normale Blutgerinnung benötigt werden. Eine sehr niedrige Anzahl von Blutplättchen kann zu Blutungen führen und schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben.

Der Ausschuss bewertete alle verfügbaren Daten und empfahl, die Produktinformationen für beide Impfstoffe zu aktualisieren, um ITP als unerwünschte Wirkung mit unbekannter Häufigkeit aufzuneh-

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25–28 October 2021. News 29/10/2021; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-october-2021)

men. Darüber hinaus wurde ein Warnhinweis vereinbart, um hervorzuheben, dass sehr selten Fälle von sehr niedrigen Blutplättchenwerten gemeldet wurden, in der Regel innerhalb der ersten vier Wochen nach der Impfung mit COVID-19 Vaccine Janssen® oder Vaxzevria®.

Wenn bei einer Person eine ITP in der Vorgeschichte vorliegt, sollte vor der Impfung das Risiko der Entwicklung niedriger Blutplättchenwerte bedacht werden und nach der Impfung mit einem dieser Impfstoffe wird eine Überwachung der Blutplättchen empfohlen.

Als Teil der Sensibilisierungsbemühungen hat der PRAC den Inhalt einer direkten Mitteilung an Angehörige der Gesundheitsberufe vereinbart, die in diesem Dokument im Abschnitt „Neue Sicherheitsinformationen für Angehörige der Gesundheitsberufe“ näher beschrieben wird.

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

#### **Imbruvica®: Risiko für plötzlichen Tod oder Herztod nicht mit gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern assoziiert**

Der PRAC hat die Überprüfung eines Sicherheitssignals für plötzlichen Tod oder Herztod unter der Therapie mit Imbruvica® (Ibrutinib) in Kombination mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern abgeschlossen.

Imbruvica® ist ein Arzneimittel zur Behandlung der hämatoonkologischen Erkrankungen Mantelzell-Lymphom, chronische lymphatische Leukämie (CLL) und Makroglobulinämie Waldenström.

Eine Zwischenanalyse einer klinischen Studie deutet darauf hin, dass das Risiko eines plötzlichen Todes oder eines Herztodes bei Patienten, die zu Beginn der Studie einen ACE-Hemmer einnahmen, im Studienarm mit Ibrutinib- und Rituximabtherapie höher war als bei Patienten, die Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab im anderen Studienarm erhielten.

Nach Prüfung zusätzlicher Analysen aus verschiedenen Quellen, einschließlich anderer klinischer Studien, kam der PRAC zu dem Schluss, dass der mögliche Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Ibrutinib enthaltenden Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und dem Risiko eines plötzlichen Todes oder Herztodes nicht plausibel erscheint.

Bei den Patienten, die an den vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien teilnahmen, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf plötzliche Todesfälle oder Herztod zwischen den Patienten, die mit ACE-Hemmern und Ibrutinib behandelt wurden, und den Patienten, die ACE-Hemmer und einen Vergleichsstoff erhielten.

Der Ausschuss hat daher beschlossen, dass, obwohl bereits einige kardiale Nebenwirkungen von Ibrutinib bekannt sind, eine weitere Analyse schwerwiegender kardialer Ereignisse für notwendig erachtet wird, um festzustellen, ob diese Ereignisse möglicherweise mit der alleinigen Anwendung von Ibrutinib zusammenhängen, und um das Risiko der Kardiotoxizität des Arzneimittels unabhängig von der Anwendung von ACE-Hemmern besser zu beschreiben.

Die weitere Überprüfung wird im Rahmen eines separaten Verfahrens durchgeführt; daher wird dieses Signalverfahren eingestellt.

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 30. August bis 02. September, 27. bis 30. September, 25. bis 28. Oktober, 29. November bis 02. Dezember 2021 statt.

Die Tagesordnungen, Protokolle und weiteren Informationen finden Sie auf der Website der EMA: [www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights](http://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights)

# AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

47

## 14.12.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF HYDROXYZIN: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNG GEWICHTSZUNAHME ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/345102/2021 VOM 24.06.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Hydroxyzin wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 24.06.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für „Hydroxyzindihydrochlorid/Hydroxyzinemonat und alle Festdosiskombinationsarzneimittel, Hydroxyzin“ wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Gewichtszunahmen von Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in manchen Fällen, und unter Berücksichtigung des bereits etablierten Zusammenhangs dieses unerwünschten Ereignisses mit dem aktiven Metaboliten Cetirizin (Hydroxyzin wird zu Cetirizin metabolisiert) ist der PRAC der Ansicht, dass zumindest eine plausible Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen Arzneimitteln, die Hydroxyzin enthalten, und einer Gewichtszunahme besteht. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Hydroxyzin enthalten, entsprechend zu ändern ist. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 07.12.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 13.12.2021 DONEPEZIL: QTC-INTERVALLVERLÄNGERUNG UND TORSADE DE POINTES

Die Zulassungsinhaber donepezilhaltiger Arzneimittel informieren in einem Rote-Hand-Brief darüber, dass nach der Markteinführung Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes im Zusammenhang mit der Anwendung von Donepezil berichtet wurden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine bestehende oder familiäre QTc-Intervallverlängerung haben, gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder relevante Herzerkrankungen haben.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## 06.12.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF POLYSTYROLSULFONAT: HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNGEN GASTROINTESTINALE STENOSE UND ISCHÄMIE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/323237/2021 VOM 24.06.2021

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Polystyrolsulfonat wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 24.06.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Polystyrolsulfonat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen aus der Literatur und Spontanberichten, einschließlich Fällen, in denen die gastrointestinale Schädigung mit dem Vorhandensein von Polystyrolsulfonatkristallen in Biopsieproben einherging, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Polystyrolsulfonat, das ohne Sorbitol verabreicht wurde, und gastrointestinaler Stenose und Ischämie zumindest für eine plausible Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Polystyrolsulfonat enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 02.12.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK  
ZUM BEITRAG](#)

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

**06.12.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF BACLOFEN (ZUM EINNEHMEN): ERGÄNZUNGEN DER PRODUKTINFORMATIONEN HINSICHTLICH TINNITUS (BEI ÜBERDOSIERUNG) UND TOXIZITÄT – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/335907/2021 VOM 24.06.2021**

**LINK**  
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Baclofen (zum Einnehmen) wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 24.06.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Baclofen (zum Einnehmen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: Angesichts der verfügbaren Daten aus Literatur und Spontanmeldungen zu Tinnitus, einschließlich Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang und einem Abklingen der Beschwerden bei Dosisreduzierung, ist der PRAC der Auffassung, dass ausreichend Belege für einen Kausalzusammenhang zwischen Baclofen (zum Einnehmen) und Tinnitus im Kontext einer Überdosierung vorliegen. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Baclofen (zum Einnehmen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Literatur und Spontanberichten zum Risiko einer Baclofen-Toxizität (insbesondere neurologische Anzeichen und Symptome einer Überdosierung) bei einer Dosis von 5 mg/Tag bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Hämodialyse, bei denen in einigen Fällen ein enger zeitlicher Zusammenhang gesehen wurde sowie eine positive Dechallenge, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, ist der PRAC der Auffassung, dass zumindest eine plausible Möglichkeit für einen kausalen Zusammenhang zwischen Baclofen (zum Einnehmen) in einer Dosis von 5 mg/Tag und der Toxizität in der beschriebenen Patientenkohorte besteht. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Arzneimittel, die Baclofen (zum Einnehmen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 02.12.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

**29.11.2021 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF OCTREOTID: HINZUFÜGEN VON ATRIOVENTRIKULÄREM BLOCK ALS POTENZIELLE NEBENWIRKUNG ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA/CMDH/89925/2021 VOM 25.02.2021**

**LINK**  
ZUM BEITRAG

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Octreotid wurde ein europäisches, die periodischen Sicherheitsberichte bewertendes Verfahren gem. Art. 107e) der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des PRAC der EMA hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g) der Richtlinie 2001/83/EG am 25.02.2021 einen einstimmigen Beschluss gefasst. Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel nach Maßgabe von Anhang II an den in Anhang I des CMDh-Beschlusses dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen.

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Octreotid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen: In Anbetracht der verfügbaren Daten zum atrioventrikulären Block aus der Literatur und aus Spontanberichten (einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in vier Fällen), einer positiven Dechallenge und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Octreotid und einem atrioventrikulären Block zumindest für eine begründete Möglichkeit, wenn Octreotid mittels einer i.v.-Infusion in hohen Dosen verabreicht wird. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von octreotidhaltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden sollten. Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 24.11.2021 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

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)