

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

## EDITORIAL

**INHALT** Ausgabe 3 | September 2022

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Blaue Hand – Schulungsmaterial als wichtiger Baustein der Arzneimittelsicherheit 03

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln:  
Ergebnisse aus der Begleiterhebung des BfArM 04

## FORSCHUNG

Zuständigkeiten des Paul-Ehrlich-Instituts auf der Basis der neuen Verordnung  
für In-vitro-Diagnostika 09

## NEUES IN KÜRZE

Teratogene Risiken von Arzneistoffen und beauftragte Schulungsmaterialien  
des BfArM – wie bekannt sind sie? Ein interviewbasiertes Projekt 16

## PRAC-MELDUNGEN

Meldungen aus BfArM und PEI 24

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2022 26

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den  
Empfehlungen des PRAC zu Signalen 32

Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 36

### 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 Gewebesubstanzen, 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 Landesorganisation (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)

## // Blaue Hand – Schulungsmaterial als wichtiger Baustein der Arzneimittelsicherheit //

Liebe Leserinnen und Leser,

für die sichere Anwendung bestimmter Arzneimittel sind zusätzlich zu den Fach- sowie Gebrauchsinformationen ergänzende Informationen von Bedeutung, die auf Anordnung der Bundesoberbehörden als Schulungsmaterial (engl. educational material) genehmigt werden müssen. Schulungsmaterial ist möglicher Bestandteil der Risikomanagementpläne und dessen Inhalte werden als zusätzliche Maßnahme zur Minimierung des Anwendungsrisikos festgelegt. Deren Bereitstellung ist dabei erforderlich, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel bei der Anwendung zu gewährleisten. Wurde Schulungsmaterial mit Erteilung der Zulassung angeordnet, kann ein Inverkehrbringen des Arzneimittels erst erfolgen, wenn dieses Material von den Bundesoberbehörden genehmigt ist und von den pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung gestellt werden kann. Schulungsmaterial wird zielgruppenspezifisch für Angehörige der Heilberufe und Patienten erstellt und kann je nach Erfordernis unterschiedlich gestaltet sein. So kommen beispielsweise Broschüren sowie Checklisten, Patientenkarten, Poster oder verpflichtende Schulungen bzw. Videos zum Einsatz.

Die Erkennbarkeit der versendeten Unterlagen als wichtige Information zur sicheren Anwendung des Arzneimittels wird in Deutschland durch Verwendung des Blaue-Hand-Logos erreicht. Dadurch wird sichergestellt, dass beauftragte Schulungsmaterialien nicht mit Werbung verwechselt und Informationen zur sicheren, bestimmungsgemäßen Anwendung der betroffenen Arzneimittel von den Anwendern wahrgenommen werden.

Seit ihrer Einführung sind Qualität und einheitlicher Aufbau von Schulungsmaterial durch die zuständigen Behörden konsequent weiterentwickelt worden. So wurde eine Checkliste zur Erstellung und zum Layout von Schulungsmaterialien für die Antragsteller veröffentlicht. Auf den Websites der Bundesoberbehörden kann man mit Hilfe eines übersichtlichen Registers schnell finden, für welche Wirkstoffe und Warenzeichen Schulungsmaterialien angeordnet worden sind. Dort werden auch die genehmigten Schulungsmaterialien der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt. Allein im Zuständigkeitsbereich des BfArM wurde bis heute für ca. elf Prozent der aktuell verkehrsfähigen Wirkstoffe\* Schulungsmaterial angeordnet.

Der Einsatz von Schulungsmaterialien ist bei der elektronischen Übermittlung und Verarbeitung vertragsärztlicher elektronischer Verordnungen grundsätzlich versorgungsrelevant. Ab Mitte 2023 dürfen Vertragsärzte für die Verordnung von Arzneimitteln, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden können, nur solche elektronischen Programme nutzen, die u. a. das Schulungsmaterial mit dem jeweils aktuellen Stand enthalten.

Bitte beachten Sie daher bei Arzneiverordnungen unbedingt auch die Informationen des Schulungsmaterials.

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

\* ohne Homöopathika, Anthroposophika und Phytopharmaka

## // Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Therapie mit Cannabisarzneimitteln: Ergebnisse aus der Begleiterhebung des BfArM //

P. CREMER-SCHAEFFER

G. SCHMIDT-WOLF

(BfArM)

Mit dem am 10. März 2017 in Kraft getretenen Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften hat der Gesetzgeber die Möglichkeiten zur Verschreibung von Arzneimitteln auf Cannabisbasis erweitert.<sup>1</sup> Seitdem können neben den bereits verfügbaren Cannabis-Fertigarzneimitteln Sativex und Canemes sowie dem Rezepturarzneimittel Dronabinol auch Cannabisblüten oder nicht als Fertigarzneimittel zugelassene Cannabisextrakte auf einem Betäubungsmittelrezept verschrieben werden.

Zudem wurde das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit dem o. g. Gesetz beauftragt, zwischen April 2017 und März 2022 eine nicht interventionelle Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln durchzuführen. Genauer zur Durchführung der Begleiterhebung wurde per Rechtsverordnung geregelt.<sup>2</sup> Die Erhebung umfasste Cannabisarzneimittel, die gesetzlich Versicherten nach Genehmigung der Krankenkassen verschrieben wurden und die zur Behandlung der bestehenden Erkrankung bzw. Symptomatik nicht als Fertigarzneimittel zugelassen waren. Dies waren Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon (ggf. als Fertigarzneimittel Canemes) und Sativex.

Die Ergebnisse der Begleiterhebung hat das BfArM am 6.7.2022 auf seiner Homepage unter [www.bfarm.de/cannabis-begleiterhebung](http://www.bfarm.de/cannabis-begleiterhebung) veröffentlicht. In den Hauptteil der Auswertung sind insgesamt 16.809 vollständige Datensätze der Begleiterhebung eingegangen. In mehr als drei Viertel der gemeldeten Fälle wurden Schmerzen mit Cannabisarzneimitteln behandelt. Weitere häufig behandelte Symptome waren Übelkeit und Erbrechen, Anorexie sowie muskuläre Spastik unterschiedlicher Ursache. Jeder der genannten Datensätze enthielt Angaben zu Nebenwirkungen, die während der Therapie mit dem verordneten Cannabisarzneimittel aufgetreten sind. Die Ergebnisse dieses Teilaspektes der Begleiterhebung werden nachfolgend dargestellt und diskutiert.

### METHODIK

Die Datenerfassung in der Begleiterhebung erfolgte mit der Online-Umfrage-Applikation LimeSurvey. Unter der fortlaufenden Nummer 12 waren dort Angaben zu Nebenwirkungen der Behandlung mit Cannabisarzneimitteln zu machen. Dabei waren 28 unterschiedliche Nebenwirkungen, die aus den Fachinformationen zu Sativex®, Canemes® und Marinol® bereits bekannt waren, als Auswahlfelder aufgelistet und konnten durch einfaches Anklicken per Computermaus angekreuzt werden. Daneben war die Angabe weiterer bzw. anderer Nebenwirkungen in einem Freitextfeld möglich.

### ERGEBNISSE

Die Tabelle zeigt die Häufigkeit der 28 per Mausclick auswählbaren Nebenwirkungen (Spalte 1) für alle Cannabisarzneimittel (Spalte 2) und in Abhängigkeit vom jeweils angewendeten Cannabisarzneimittel (Spalten 3–6). Bezogen auf die Therapie mit allen verfügbaren Cannabisarzneimitteln tritt sehr häufig

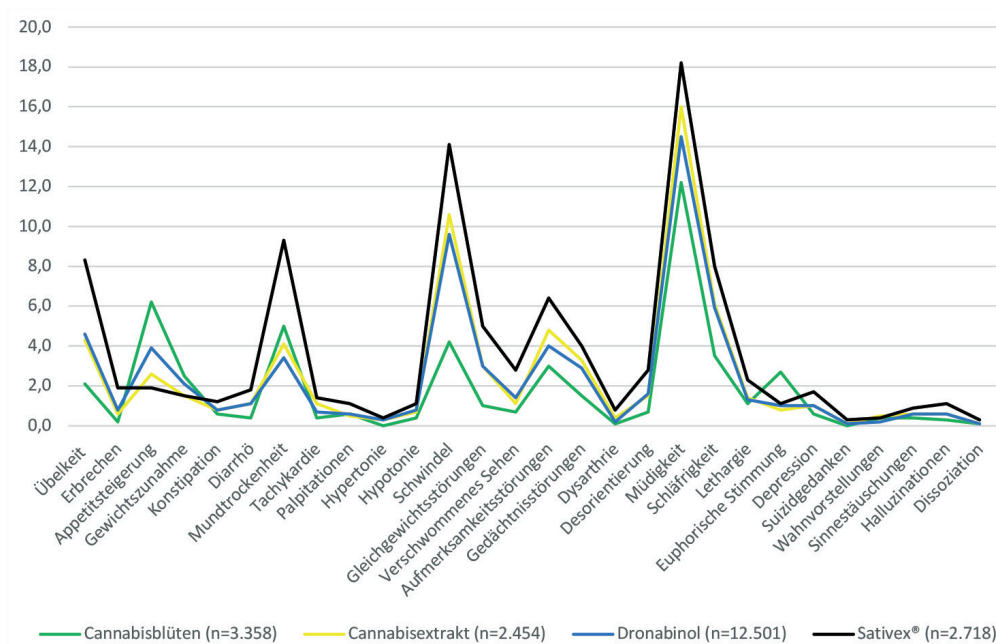
Müdigkeit als Nebenwirkung auf. Häufig sind Schwindel (bei Frauen sehr häufig), Schläfrigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen, Desorientierung, Lethargie, Depression, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme sowie euphorische Stimmung (als ggf. auch gewünschte Nebenwirkungen) und Diarrhö zu beobachten. Gelegentlich wurden Palpitationen und Tachykardien, Erbrechen, Konstipation, Hypertonie, Hypotonie, Dysarthrie, Wahnvorstellungen, Sinnestäuschungen, Halluzinationen, Dissoziation und Suizidgedanken berichtet. Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Im Freitext wurden zudem als gelegentlich auftretende Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit bzw. Gewichtsverlust, starkes Schwitzen, Benommenheit, innere Unruhe, Angst, Panikattacken sowie Magenschmerzen angegeben. Selten traten Geschmacksstörungen, Alpträume, aggressives Verhalten und allergische Reaktionen auf.

**Tabelle:**  
**Häufigkeit von Nebenwirkungen gesamt und nach Cannabisarzneimittel**

Nebenwirkungen	Alle Cannabisarzneimittel in % (n = 16.809)	Dronabinol in % (n = 10.463)	Cannabis-extrakte in % (n = 1.351)	Sativex in % (n = 2.188)	Cannabisblüten in % (n = 2.773)
Übelkeit	4,9	4,9	4,7	8,6	2,0
Erbrechen	0,8	0,8	0,5	1,9	0,2
Appetitsteigerung	4,2	4,2	3,0	2,0	6,7
Gewichtszunahme	2,1	2,2	1,4	1,5	2,7
Konstipation	0,9	0,9	0,7	1,3	0,5
Diarrhö	1,2	1,2	1,4	1,8	0,4
Mundtrockenheit	4,9	3,6	4,7	10,6	5,2
Tachykardie	0,8	0,7	1,3	1,6	0,5
Palpitationen	0,8	0,7	0,5	1,2	0,6
Hypertonie	0,3	0,4	0,4	0,5	0
Hypotonie	0,8	0,8	0,9	1,1	0,4
Schwindel	9,8	10,0	10,7	15,0	4,1
Gleichgewichtsstörungen	3,1	3,2	3,2	5,3	1,0
verschwommenes Sehen	1,5	1,5	1,6	2,8	0,6
Aufmerksamkeitsstörungen	4,3	4,2	4,8	6,3	3,0
Gedächtnisstörungen	3,0	3,1	3,3	3,9	1,6
Dysarthrie	0,3	0,3	0,4	0,8	0,2
Desorientierung	1,7	1,7	1,7	2,7	0,6
Müdigkeit	14,9	14,7	16,1	18,2	12,4
Schläfrigkeit	6,0	6,2	6,7	7,5	3,6
Lethargie	1,5	1,4	1,6	2,3	1,2
euphorische Stimmung	1,4	1,1	0,9	1,1	3,0
Depression	1,2	1,1	1,3	2,0	0,7
Suizidgedanken	0,1	0,1	0,1	0,4	0,0
Wahnvorstellungen	0,4	0,3	0,8	0,5	0,4
Sinnestäuschungen	0,6	0,6	0,9	0,9	0,2
Halluzinationen	0,7	0,7	0,9	1,2	0,3
Dissoziation	0,2	0,1	0,1	0,4	0,1

**Abbildung:**  
**Häufigkeit von**  
**Nebenwirkungen nach**  
**Cannabisarzneimittel in %**



Wie in der Abbildung ersichtlich, sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Appetitsteigerung, Mundtrockenheit, Schwindel, Aufmerksamkeitsstörungen, Müdigkeit und Schläfrigkeit bei allen verwendeten Cannabisarzneimitteln (mit Ausnahme des häufigen Auftretens der Euphorie bei der Verwendung von Cannabisblüten) die gleichen, lediglich die Häufigkeitswerte unterscheiden sich. Die genannten Nebenwirkungen treten, mit Ausnahme der Appetitsteigerung, bei der Verwendung von Sativex am häufigsten auf. Die Werte für Cannabisextrakte und Dronabinol bewegen sich auf etwa gleichem Niveau. Für Cannabisblüten wird eine Appetitsteigerung häufiger als bei anderen Cannabisarzneimitteln beobachtet; Mundtrockenheit tritt ebenso häufig auf wie bei der Anwendung von Extrakten. Die anderen Nebenwirkungen werden bei der Anwendung von Blüten seltener beschrieben.

## DISKUSSION

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cannabisarzneimitteln sind häufig. Über die Schwere der Nebenwirkungen werden in der Begleiterhebung keine Angaben gemacht. Da Nebenwirkungen nur selten zum Therapieabbruch geführt haben, ist grundsätzlich von weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen auszugehen. Dennoch können diese von hoher Relevanz für die Betroffenen sein. Viele der häufigen Nebenwirkungen betreffen die Vigilanz. So können u. a. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen oder auch verschwommenes Sehen sowie Aufmerksamkeitsstörungen neben Müdigkeit und Schläfrigkeit

bis hin zur Lethargie zu Einschränkungen bei der Teilnahme am üblichen sozialen und öffentlichen Leben führen. Nicht unterschätzt werden dürfen zudem psychotische Symptome wie Halluzinationen, Sinnestäuschungen oder auch Angst bis hin zu Panikattacken, die allesamt gelegentlich und eben nicht nur selten oder sehr selten auftreten.

Nebenwirkungen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Bei einer Therapie mit Cannabisblüten werden im Vergleich zu den anderen Cannabisarzneimitteln weniger Nebenwirkungen gemeldet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Durchschnittsalter dieser Patienten mit 46 Jahren deutlich geringer ist als bei den anderen verwendeten Cannabisarzneimitteln (57,5 bis 60 Jahre) und ggf. bereits Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabisblüten vorliegen. So haben mehr als 300 der mit Cannabisblüten behandelten Patienten bereits vor Inkrafttreten des maßgeblichen Gesetzes im März 2017 über eine Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Cannabis zu medizinischen Zwecken verfügt. Andere werden beim illegalen Gebrauch von Cannabisblüten therapeutische Effekte erfahren und den illegalen Gebrauch fortgesetzt haben. Zudem sind mehr als zwei Drittel der mit Cannabisblüten Behandelten männlich. Männer melden seltener Nebenwirkungen als Frauen.

Die in Tabelle und Abbildung erkennbaren unterschiedlichen Häufigkeiten der Nebenwirkungen in Abhängigkeit von dem verwendeten Cannabisarzneimittel müssen nicht nur in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung, sondern auch in Abhängigkeit von den behandelten Symptomen und den oft damit verbundenen Vorerkrankungen beurteilt werden. Wie aus dem Bericht zur Begleiterhebung (siehe dort Tabelle 2.1)<sup>3</sup> ersichtlich, finden sich in der Dronabinol-Gruppe mit 18 Prozent deutlich mehr Patienten mit einer Tumorerkrankung als in den anderen Gruppen. In der Sativex-Gruppe werden 20 Prozent der Behandelten aufgrund einer Spastik therapiert, die nicht im Zusammenhang mit einer multiplen Sklerose steht. In der Cannabisblüten-Gruppe wiederum werden 13 Prozent der Behandlungen bei MS-Patienten durchgeführt, die offensichtlich mit Sativex, als einzig zugelassenem Cannabisarzneimittel zur Behandlung einer Spastik bei multipler Sklerose, nicht erfolgreich therapiert werden konnten. Alter, Vorerkrankungen, Begleittherapien und Geschlecht haben allesamt Einfluss auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen.

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen, die bereits aus den Fachinformationen zu Sativex, Canemes und dem u. a. in den USA zugelassenen Marinol (entsprechend Dronabinol) bekannt sind.<sup>4-6</sup> Das betrifft auch die seltenen und ggf. bedrohlichen Nebenwirkungen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder Suizidgedanken. Wie oben bereits ausgeführt, betreffen viele Nebenwirkungen die Vigilanz, was bei der Therapieplanung zu berücksichtigen ist und insbesondere bei älteren Patienten zu einer erhöhten Sturzgefahr führen kann. Auch stellt sich in der klinischen Praxis die Frage, ob aufgrund des Nebenwirkungsprofils eine Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen möglich ist.

Nahezu alle Patienten in der Begleiterhebung wurden aufgrund einer chronischen Erkrankung bzw. Symptomatik behandelt, die mit anderen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden konnte. Es ist daher davon auszugehen, dass die Cannabisarzneimittel über längere Zeiträume verschrieben werden. Insbesondere in Bezug auf die Blüten und das niedrige Durchschnittsalter sollte die Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung in Langzeitbeobachtungsstudien stärker beleuchtet werden.

Einzelne Nebenwirkungen der Cannabisarzneimittel können therapeutisch durchaus erwünscht sein. Eine Appetitsteigerung mit Gewichtszunahme ist gerade bei Tumorerkrankungen oft von Vorteil. Im Einzelfall ist sicher auch das Auftreten einer euphorischen Stimmung willkommen. Allerdings sollte diese in Bezug auf die mögliche Entwicklung einer Abhängigkeit von Cannabis auch kritisch gesehen werden.

### FAZIT

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass bisher nicht zugelassene Cannabisarzneimittel ein ähnliches Sicherheitsprofil haben wie die Fertigarzneimittel Sativex, Canemes und Marinol. Aufgrund der unterschiedlichen Altersstruktur, der unterschiedlichen Geschlechterverteilung und der unterschiedlichen Hauptdiagnosen sowie Vorerkrankungen sind die Cannabisarzneimittel nur bedingt vergleichbar. Kontrollierte klinische Studien sind notwendig, um die Sicherheit der Behandlung mit Cannabisblüten und Cannabisextrakten besser beurteilen zu können. Positiv hervorzuheben ist, dass entsprechende Studien bereits durchgeführt werden<sup>7</sup> bzw. sich offensichtlich in Vorbereitung befinden.<sup>8</sup>

### REFERENZEN

1. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 06. März 2017; BGBl I, S. 403
2. Verordnung über die Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Cannabis-Begleiterhebungs-Verordnung – CanBV) vom 23. März 2017 (BGBl I, S. 520)
3. Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln. BfArM, 06.07.2022
4. Sativex® Fachinformation (2015); [www.fachinfo.de/suche/fi/013156](http://www.fachinfo.de/suche/fi/013156) (Zugriff: 15. Juni 2022)
5. Canemes® Fachinformation (2019); [www.fachinfo.de/suche/fi/021517](http://www.fachinfo.de/suche/fi/021517) (Zugriff: 15. Juni 2022)
6. Marinol Prescribing Information (U.S.) (2017); [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf) (Zugriff: 15. Juni 2022)
7. [www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000107-36/DE](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000107-36/DE)
8. Lorenzl S et al.: A Phase I Trial to Determine the Pharmacokinetics, Psychotropic Effects, and Safety Profile of a Novel Nanoparticle-Based Cannabinoid Spray for Oromucosal Delivery. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022;18;5(1):9-19. doi: 10.1159/000521352. PMID: 35224436; PMCID: PMC8832248



## // Zuständigkeiten des Paul-Ehrlich-Instituts auf der Basis der neuen EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika //

H. AGHILI POUR

S. FIEDLER

M. FUNK

(PEI)

**Mit dem Inkrafttreten der In-vitro-Diagnostika-Verordnung 2017/746 haben sich die Zuständigkeiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, verändert. Im Folgenden wird die Aufgabenteilung mit Fokussierung auf die Zuständigkeiten des PEI dargestellt.**

### NEUE IN-VITRO-DIAGNOSTIKA (IVD)-VERORDNUNG

Die neue europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (In-vitro Diagnostic Medical Device Regulation, IVDR; Verordnung EU IVDR 2017/746)<sup>1</sup> ist am 26. Mai 2017 in Kraft getreten und seit der Verabschiedung in allen EU-Mitgliedstaaten rechtskräftig. Sie regelt neu die Bedingungen für die CE-Kennzeichnung (Marktfähigkeit) von IVD. Die IVDR löste die vorherige Richtlinie 98/79/EG (In-vitro-Diagnostic Device Directive, IVDD) über In-vitro-Diagnostika (IVD) ab. Die fünfjährige Übergangsfrist, die unter anderem für alle Hersteller von bereits auf dem Markt befindlichen Medizinprodukten galt, ist somit am 26. Mai 2022 ausgelaufen.

Durch die IVDR ändern sich in der gesamten EU durch höhere Standards bei IVD in den Bereichen Qualität, Transparenz, Leistung und Sicherheit die regulatorischen Anforderungen für die Marktfähigkeit. Die Anforderungen der IVDR gelten zum einen für alle in der Entwicklung befindlichen IVD, zum anderen müssen alle bereits CE-gekennzeichneten IVD in einem Konformitätsbewertungsverfahren neu bewertet werden und somit einen erneuten Zertifizierungsprozess durchlaufen.

Die Änderungen durch die IVDR betreffen jedoch nicht nur die Hersteller von IVD, sondern auch die Importeure, die Anwender sowie die Benannten Stellen und die nationalen Behörden.

### KONKRETE ÄNDERUNGEN DURCH DIE IVDR

Entsprechend der IVDR gelten die neuen Vorgaben für alle IVD-Produkte und auch ihr Zubehör. Dies betrifft u. a. die IVD-Software, Reagenzien, Referenz- und Kontrollmaterial. Zudem wurden Vorgaben für die Gruppe der therapiebegleitenden Diagnostika (Companion Diagnostics, CDx) neu aufgenommen.

### Risikoklassen statt Reagenzklassen

In der bisherigen IVDD waren in den Listen A und B diagnostische Marker aufgeführt, für deren IVD spezifische Anforderungen festgelegt waren (IVDD<sup>2</sup>, Anhang II – Liste der in Artikel 9, Absätze 2 und 3 genannten Produkte). Diese fixen Listen wurden in der neuen IVDR durch Risikoklassen abgelöst (IVDR<sup>1</sup>, Anhang VIII). Je nach Risiko erfolgt eine Einordnung in die Klasse A (geringes Risiko) bis D (höchstes Risiko). Die Klassifizierung richtet sich nach der jeweiligen Zweckbestimmung der IVD und erfolgt auf der Grundlage von vorgegebenen Regeln (siehe Anhang).

In der Vergangenheit konnten alle IVD, die nicht in den Listen A und B der IVDD aufgeführt waren, auf Grundlage einer Konformitätserklärung ausschließlich des Herstellers in Verkehr gebracht werden (Selbstzertifizierung). Dies traf auf die Mehrzahl aller IVD zu.

In der neuen Verordnung IVDR erfolgt für eine große Anzahl von IVD-Produkten eine Einstufung in

### SARS-CoV-2-Tests

Das Coronavirus SARS-CoV-2 wurde nicht in den Listen A und B nach IVDD aufgeführt. Demnach unterlagen diese Testsysteme nach IVDD geringeren Anforderungen ohne Beteiligung einer Benannten Stelle bei der Konformitätsbewertung. Da es sich bei dem Erreger SARS-CoV-2 jedoch um einen Hochrisikoerreger handelt, werden die SARS-CoV-2-Tests nach der neuen IVDR (IVDR<sup>1</sup>, Anhang VIII, Klassifizierungsregel 1) in die höchste Risikoklasse D eingestuft und unterliegen somit höchsten Zertifizierungsanforderungen.

die Klasse D oder C, definiert durch ein hohes individuelles und/oder ein hohes öffentliches Risiko. Aufgrund der neuen IVDR-Vorgaben und der Einteilung in die beschriebenen Risikoklassen wird voraussichtlich für den Großteil der IVD ein Konformitätsbewertungsverfahren durch eine Benannte Stelle erforderlich werden.

Eine weitere Neuerung ist die eindeutige Produktkennzeichnung durch die UDI (unique device identification), mit der eine bessere Rückverfolgbarkeit der IVD ermöglicht werden soll. Alle Informationen zu einem IVD müssen gemäß IVDR von den Herstellern in der Datenbank der Europäischen Kommission EUDAMED<sup>3</sup> hinterlegt werden.

### IVD-VIGILANZ – ERWEITERUNG DER ZUSTÄNDIGKEIT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS

Die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts im Rahmen der IVD-Vigilanz beschränkte sich vom 01.01.2002 bis 25.05.2022 im Wesentlichen auf Screeningtests, die bei der Freigabe von Blut- und Gewebekomponenten verwendet wurden, und somit auf die Produkte der Listen A und B gemäß IVDD. Zu den Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts zählt die Erfassung von Meldungen über Vorkommnisse und Rückrufe von IVD durch Hersteller, Betreiber und Anwender, die Risikobewertung der Vorkommnisse sowie die Bewertung des Nutzens korrektiver bzw. präventiver Maßnahmen durch den Hersteller des betroffenen IVD-Produktes.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist weiterhin zuständig für die wissenschaftliche Aufarbeitung der durchgeführten Analysen gemäß § 3 Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung (MPAMIV).<sup>4</sup>

Weitere Aufgaben sind die Durchführung oder Beauftragung wissenschaftlicher Untersuchungen zur Risikobewertung von IVD, die internationale Kommunikation von Vorkommnissen mit IVD-Bewertung von „National Competent Authority Reports“ (NCAR) der europäischen Partnerbehörden, die Genehmigung von Anträgen zu Leistungsbewertungsprüfungen mit IVD gemäß<sup>1</sup> IVDR, Anhang XIV. Zusätzlich gehört hierzu auch die Genehmigung von Leistungsstudien der therapiebegleitenden Diagnostika (Companion Diagnostics, CDx), sofern das zugehörige Arzneimittel in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts fällt, sowie die Gremienarbeit im Bereich der IVD.

Zum Vergleich: Bis zum 25. Mai 2022 bezog sich die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts gemäß IVDD und §20 MPG auf insgesamt 15 Testsysteme, 36 IVD-Hersteller sowie ca. 100 IVD-Produkte. Mit dem Inkrafttreten der IVDR ist das Paul-Ehrlich-Institut für ca. 70 Testsysteme von über 80 IVD-Herstellern mit mehr als 1.200 Produkten verantwortlich.

Durch die neue Verordnung IVDR erweitert sich der Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts auf alle Produkte der Risikoklasse D und einen Teil der Produkte der Risikoklasse C.

### Risikoklasse D-IVD

IVD-Produkte mit folgenden Zweckbestimmungen werden der **Risikoklasse D** zugeordnet:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern, die eine lebensbedrohende Krankheit mit einem hohen oder mutmaßlich hohen Verbreitungsrisiko verursachen (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- Bestimmung des Infektionsgrads einer lebensbedrohenden Krankheit, dessen Überwachung im Rahmen des Patientenmanagements von entscheidender Bedeutung ist (IVDR, Klassifizierungsregel 1)
- IVD-Produkte, die zur Blutgruppenbestimmung oder Gewebetypisierung verwendet werden, um die Immunkompatibilität von für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe bestimmtem Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen festzustellen (IVDR, Klassifizierungsregel 2).

### Risikoklasse C-IVD

In die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts fallen auch Produkte, die nach IVDR als Risikoklasse C-IVD klassifiziert werden.

Dies umfasst alle IVD-Produkte der **Risikoklasse C** mit folgenden Zweckbestimmungen:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder Exposition gegenüber einem sexuell übertragbaren Erreger (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Nachweis eines Infektionserregers ohne hohes oder mutmaßlich hohes Verbreitungsrisiko im Liquor oder im Blut (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus (IVDR, Klassifizierungsregel 3)
- Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen bei Neugeborenen, wenn der fehlende Nachweis und die fehlende Behandlung dieser Störungen zu lebensbedrohenden Situationen oder ernststen gesundheitlichen Schädigungen führen können (IVDR, Klassifizierungsregel 3)

Demgegenüber ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in der IVD-Vigilanz für alle IVD der Klasse A, Klasse B und Teile der Klasse C sowie für alle therapiebegleitenden IVD zuständig. Dies umfasst in gleicher Weise die entsprechenden Reagenzien, die IVD-Geräte und die erforderliche Software.

Tabelle: Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts bis zum und nach dem 25. Mai 2022

Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts	
<b>IVDD (bis 25. Mai 2022)</b>	
Testsysteme: 15 IVD-Hersteller: 16 Produkte: ca. 100	
Bisherige Testparameter	
Spender-Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>– HIV 1 + 2, HTLV I + II</li> <li>– Hepatitis B, C und D</li> <li>– Chlamydien</li> <li>– Cytomegalievirus</li> <li>– Rubella</li> <li>– Toxoplasmose</li> <li>– (Treponema pallidum [Syphilis]; WNV, HEV)</li> </ul>	Blut- & Gewebegruppen-Typisierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ABO-System</li> <li>– Rhesus (C, c, D, E, e)</li> <li>– Anti-Kell, -Kidd, -Duffy</li> <li>– Irreguläre Anti-Erythrozytäre-Antikörper</li> <li>– HLA DR, A, B</li> </ul>
<b>IVDR (ab 26. Mai 2022)</b>	
Testsysteme: ca. 70 IVD-Hersteller: >80 Produkte: >1.200	
Zusätzlich zu den bisherigen diagnostischen Markern: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Viren: u. a. Ebola-Virus, SARS-Virus, Lassa-Virus, Marburg-Virus, hochvirulentes Influenzavirus, SARS/Coronavirus, MERS-Coronavirus, Variola-Virus, Herpes-simplex-Virus 1/2, Humanes Papillomavirus, Varizella-zoster-Virus, Enteroviren, Dengue-Virus, Zika-Virus, Chikungunya-Virus, CJD, vCJD,</li> <li>– Bakterien: u. a. <i>Haemophilus ducreyji</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae/meningitidis</i>, <i>Mycoplasma hominis/genitalium</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Streptococcus Gruppe B</i>, <i>Haemophilus influenza Typ B</i>, <i>Listeria ssp.</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>– Pilze: u. a. <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Aspergillus fumigatus</i></li> <li>– Parasiten: u. a. Malaria-Erreger</li> </ul> Gentests beim Menschen (z. B. Carrier-Testing, BRCA1/2 [Brustkrebs-Prädisposition], HLA-DQ2 oder DQ8 [Zöliakie], genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus [NIPT, fötale Trisomien], Mikrodeletionen etc.)	

### ZUSTÄNDIGKEIT DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS: SARS-COV-2-IVD

Zum 30. Juni 2022 trat die neue Coronavirus-Testverordnung (TestV) in Kraft. In § 1 der TestV wurde die Erstattungsfähigkeit der Antigen-Schnelltests neu geregelt: „Der Anspruch nach Satz 1 in Bezug auf eine Diagnostik mittels PoC PoC („Point of Care“)-Antigen-Tests beschränkt sich auf Antigen-Tests, die in der vom Gesundheitssicherheitsausschuss der Europäischen Union beschlossenen Gemeinsamen Liste von Coronavirus-Antigen-Schnelltests, die auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts unter [www.pei.de/sars-cov-2-ag-tests](http://www.pei.de/sars-cov-2-ag-tests) abrufbar ist, verzeichnet sind.“ Die Veröffentlichung der bisherigen Marktübersicht von Antigentests des BfArM, die ab dem 26. Mai 2022 kurz in der Zuständigkeit des PEI lag, wurde aufgrund der neuen Regelung eingestellt.

Für die Aktualisierung und Fortführung der europäischen gemeinsamen Liste von SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests ist die Fachgruppe zu Coronavirus-Diagnostetests (Technical working group; TWG) des Gesundheitssicherheitsausschusses (Health Security Committee; HSC) der Europäischen Union zuständig. Diese Fachgruppe besteht aus „Experten aus den 27 EU-Ländern und Norwegen sowie Vertreter der Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (GD SANTE), der Gemeinsamen Forschungsstelle (GFS) und des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC)“.

Deutschland ist in dieser Fachgruppe zu SARS-CoV-2-Tests durch zwei Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts vertreten. Um die Aktualität der gemeinsamen Liste zu gewährleisten, ist eine kontinuierliche und zeitnahe Mitarbeit des PEI erforderlich.

#### FAZIT

Das Ziel der neuen Richtlinie IVDR ist die Verbesserung der Patientensicherheit. Dies führt zu einer Erhöhung des Sicherheitsstandards und der regulatorischen Anforderungen, welche die Hersteller vor Inverkehrbringen eines IVD-Produkts erfüllen müssen. Durch den Wechsel von dem listenbasierten System der IVDD zu dem risikobasierten Klassifizierungssystem der IVDR werden IVD-Produkte strenger reguliert und für die meisten Produkte ein höherer (Sicherheits-) Standard gefordert.

Zukünftig müssen die IVD-Hersteller vor dem Inverkehrbringen ihrer Produkte die Einhaltung der neuen Standards dokumentieren und belegen. Durch die Erweiterung der Zuständigkeit auf alle IVD-Produkte der Risikoklasse D und viele Produkte der Risikoklasse C vergrößert sich der Aufgabenbereich des Paul-Ehrlich-Instituts.

In Zukunft werden sowohl Einzelvorkommnis-Bewertungen als auch Bewertungen auf der Basis einer Signalerkennung durchgeführt. Die Häufung von ähnlichen Vorkommnissen bei einem IVD-Produkt führt zum Auslösen eines Signals und einer anschließenden behördlichen Risikobewertung. Bei der Meldung von falsch negativen Testergebnissen und insbesondere bei einem Testversagen mit schwerwiegenden Folgen wird weiterhin eine Einzelfallprüfung erfolgen.

Mit dem Zuständigkeitswechsel ist aufgrund der Anzahl der übernommenen Diagnostika wie auch der Komplexität der Testverfahren eine intensive und kontinuierliche Weiterbildung der Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts erforderlich, ohne die eine adäquate regulatorische Arbeit auf nationaler und europäischer Ebene nicht gewährleistet werden kann.

## Anhang

### IVDR1, Anhang VIII, Klassifizierungsregeln

#### Regel 1

Produkte mit den folgenden Zweckbestimmungen werden der Klasse D zugeordnet:

- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern in Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen oder in einem ihrer Derivate, um ihre Eignung für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe zu bewerten
- Nachweis des Vorhandenseins von oder der Exposition gegenüber übertragbaren Erregern, die eine lebensbedrohende Krankheit mit einem hohen oder mutmaßlich hohen Verbreitungsrisiko verursachen; Bestimmung des Infektionsgrads einer lebensbedrohenden Krankheit, dessen Überwachung im Rahmen des Patientenmanagements von entscheidender Bedeutung ist

#### Regel 2

Produkte, die zur Blutgruppenbestimmung oder Gewebetypisierung verwendet werden, um die Immunkompatibilität von für die Transfusion, Transplantation oder Zellgabe bestimmtem Blut, Blutbestandteilen, Zellen, Geweben oder Organen festzustellen, werden der Klasse C zugeordnet, es sei denn, sie werden zur Bestimmung eines der folgenden Marker eingesetzt:

- ABNull-System [A (ABO1), B (ABO2), AB (ABO3)]
- Rhesus-System [RH1 (D), RHW1, RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e)]
- Kell-System [Kel1 (K)]
- Kidd-System [JK1 (Jka), JK2 (Jkb)]
- Duffy-System [FY1 (Fya), FY2 (Fyb)]

In diesem Fall werden sie der Klasse D zugeordnet.

#### Regel 3

Produkte werden der Klasse C zugeordnet, wenn sie folgende Zweckbestimmung haben:

- a) Nachweis des Vorhandenseins von oder Exposition gegenüber einem sexuell übertragbaren Erreger
- b) Nachweis eines Infektionserregers ohne hohes oder mutmaßlich hohes Verbreitungsrisiko im Liquor oder im Blut
- c) Nachweis eines Infektionserregers, wenn ein signifikantes Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis den Tod oder eine ernste gesundheitliche Schädigung der getesteten Person, des getesteten Fötus oder Embryos oder der Nachkommen der getesteten Person verursacht
- d) Feststellung des Immunstatus von Frauen gegenüber übertragbaren Erregern zum Zwecke des pränatalen Screenings
- e) Feststellung des Vorliegens einer Infektionskrankheit oder des Immunstatus, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- f) Einsatz als therapiebegleitende Diagnostika

**REFERENZEN**

1. IVDR: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0746>

2. IVDD: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:31998L0079>

3. EUDAMED – Database on Medical Devices; <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

4. MPAMIV: Verordnung über die Meldung von mutmaßlichen schwerwiegenden Vorkommnissen bei Medizinprodukten sowie zum Informationsaustausch der zuständigen Behörden (Medizinprodukte-Anwendermelde- und Informationsverordnung); [www.gesetze-im-internet.de/mpamiv/index.html](http://www.gesetze-im-internet.de/mpamiv/index.html)

**WEITERE INFORMATIONEN**

[www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/ivd-vigilanz/ivd-vigilanz-node.html;jsessionid=482F0E33DC02D-C4705E63EC8D6B7DA50.intranet242](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/ivd-vigilanz/ivd-vigilanz-node.html;jsessionid=482F0E33DC02D-C4705E63EC8D6B7DA50.intranet242)

MPG: [www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html](http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html)

MPDG: [www.gesetze-im-internet.de/mpdg/](http://www.gesetze-im-internet.de/mpdg/)

[www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/11-neue-aufgaben-pei-nach-ivd-verordnung.html?nn=172068](http://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/11-neue-aufgaben-pei-nach-ivd-verordnung.html?nn=172068)

- g) Einsatz zur Stadieneinteilung einer Krankheit, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- h) Einsatz zur Krebsvorsorge, -diagnose oder -stadieneinteilung
- i) Durchführung von Gentests beim Menschen
- j) Überwachung des Niveaus von Arzneimitteln, Stoffen oder biologischen Komponenten, wenn das Risiko besteht, dass ein fehlerhaftes Ergebnis zu einer Patientenmanagemententscheidung führen würde, die eine lebensbedrohende Situation für den Patienten oder die Nachkommen des Patienten schafft
- k) Management von Patienten, die an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden oder deren Zustand lebensbedrohend ist
- l) Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen beim Embryo oder Fötus
- m) Untersuchung auf genetisch bedingte Störungen bei Neugeborenen, wenn der fehlende Nachweis und die fehlende Behandlung dieser Störungen zu lebensbedrohenden Situationen oder ernststen gesundheitlichen Schädigungen führen können

**Regel 4**

- a) Produkte zur Eigenanwendung werden der Klasse C zugeordnet, ausgenommen Produkte zur Feststellung einer Schwangerschaft, zur Fertilitätsuntersuchung und zur Bestimmung des Cholesterinspiegels und Produkte zum Nachweis von Glukose, Erythrozyten, Leukozyten und Bakterien im Urin, die der Klasse B zugeordnet werden
- b) Produkte zur Verwendung in patientennahen Tests werden für sich allein klassifiziert

**Regel 5**

Die folgenden Produkte werden der Klasse A zugeordnet:

- a) Erzeugnisse für den allgemeinen Laborbedarf, Zubehör ohne kritische Merkmale, Pufferlösungen, Waschlösungen sowie allgemeine Nährmedien und histologische Färbungen, die vom Hersteller dafür vorgesehen sind, die Produkte für In-vitro-Diagnoseverfahren im Zusammenhang mit einer spezifischen Untersuchung einsetzbar zu machen
- b) Instrumente, die vom Hersteller speziell für die Verwendung bei In-vitro-Diagnoseverfahren vorgesehen sind
- c) Probenbehälter

**Regel 6**

Produkte, die nicht unter die zuvor beschriebenen Klassifizierungsregeln fallen, werden der Klasse B zugeordnet.

**Regel 7**

Produkte, bei denen es sich um Kontrollgeräte ohne einen zugewiesenen quantitativen oder qualitativen Wert handelt, werden der Klasse B zugeordnet.

## // Teratogene Risiken von Arzneistoffen und beauftragte Schulungsmaterialien des BfArM – wie bekannt sind sie? Ein interviewbasiertes Projekt //

C. WEBER-SCHOENDORFER

K. DATHE

(Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie)

Teratogene Arzneimittel können zur Entstehung von angeborenen Fehlbildungen und anderen Störungen führen. Während es sich bei einigen Arzneimitteln um gesicherte, humane Teratogene handelt, liegen bei anderen, unzureichend untersuchten Substanzen Hinweise auf Entwicklungstoxizität vor. Um die Risiken einer Therapie mit solchen Arzneistoffen in der Schwangerschaft zu minimieren und insbesondere, um das intrauterin exponierte Kind vor lebenslangen Folgen, die aus angeborenen Fehlbildungen resultieren können, zu schützen, haben die Zulassungsbehörden Schulungsmaterialien zu ausgewählten Wirkstoffen angeordnet. Doch nur wenn diese Schulungsmaterialien ihren Adressaten bekannt sind, können sie einen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie hat den Wissensstand zu (potenziell) teratogenen Arzneimitteln und den Bekanntheitsgrad der Schulungsmaterialien mit einem Bezug zur Schwangerschaft untersucht.

### BEAUFLAGTE UND GENEHMIGTE SCHULUNGSMATERIALIEN

Die Zulassungsbehörden können, wenn sie es für erforderlich halten, zusätzlich zu Fach- und Gebrauchsinformation die Erstellung besonderer Informationen zur Minimierung ausgewählter Arzneimittelrisiken als eine Auflage zur Zulassung eines Arzneimittels anordnen. Diese Schulungsmaterialien sind je nach Art der zu vermittelnden Thematik und der anzusprechenden Zielgruppe unterschiedlich aufgebaut.<sup>1</sup> Schulungsmaterialien werden vom pharmazeutischen Unternehmer erarbeitet und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zur Genehmigung vorgelegt.<sup>2</sup> Solcherart angeordnete und behördlich genehmigte Schulungsmaterialien liegen beispielsweise zur korrekten Anwendung von Injektionen vor (Etanercept), zur Vermeidung von Überdosierungen bei oraler Anwendung von Methotrexat, aber auch zu teratogen oder möglicherweise teratogen wirkenden Arzneimitteln.<sup>3</sup> Mit am bekanntesten ist das schon jahrelang existierende Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Retinoide wie Isotretinoin. Angeordnete und behördlich genehmigte Schulungsmaterialien werden seit dem 01.12.2016 sukzessive mit dem Blaue-Hand-Logo versehen, um diese sichtbarer und leichter als solche erkennbar zu machen.<sup>4</sup> Abhängig von den Indikationen und Zielgruppen können für die unterschiedlichen Arzneistoffe ein oder mehrere Dokumente als Schulungsmaterialien genehmigt worden sein.<sup>5</sup> Für das teratogene Valproat gibt es beispielsweise einen Leitfaden für medizinische Fachkräfte, ein von der verordnenden Ärztin bzw. vom verordnenden Arzt jährlich auszufüllendes Formular „zur Bestätigung der Risikoaufklärung für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, die mit valproathaltigen Arzneimitteln behandelt werden“, einen Leitfaden für Patientinnen und eine „Patientenkarte“. Letztere fasst kurz und prägnant die wichtigsten Informationen zusammen und ist Bestandteil jeder Packung. Die Schulungsmaterialien zu Valproat sind harmonisiert, das heißt, für alle Arzneimittelzulassungen mit diesem Wirkstoff gleich. In dem Register für Schulungsmaterial des BfArM<sup>2</sup> können harmonisierte Informationsmaterialien an dem Stern (\*) hinter dem Wirkstoff erkannt werden. Allgemeines Ziel des Projektes war die Überprüfung des Kenntnisstands von Ärztinnen/Ärzten und Patientinnen/Patienten zu ausgewählten teratogenen Arzneimitteln. Insbesondere sollte untersucht



werden, wie bekannt das vom BfArM genehmigte Schulungsmaterial mit Schwangerschaftsbezug zu diesen Arzneimitteln ist. Der Fokus lag dabei auch auf dem Bekanntheitsgrad der Materialien nach Einführung des Blaue-Hand-Logos. Zur Beantwortung dieser Fragen führte das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryotox) strukturierte Interviews durch. Die Projektlaufzeit erstreckte sich vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2021. Der bei der Ethikkommission der Charité am Campus Virchow-Klinikum gestellte Ethikantrag war am 19.12.2017 positiv beschieden worden (EA2/224/17).

### **WIE WURDE DER BEKANNTHEITSGRAD DER BEAUFLAGTEN SCHULUNGSMATERIALIEN UNTERSUCHT?**

Die Interviews schlossen sich an die telefonische Arzneimittelberatung am PVZ Embryotox an, erfolgten freiwillig und wurden anonym von einem Mitarbeiter durchgeführt, der inhaltlich nicht an der vorherigen Beratung beteiligt war. Voraussetzung war, dass die zuvor definierten Einschlusskriterien (Art des Arzneimittels, Anfragender, maternale/paternale Exposition u. a.) erfüllt waren. Der Ablauf der Interviews folgte standardisierten Fragebögen für Ärztinnen/Ärzte einerseits und Patientinnen/Patienten andererseits. Die Fragebögen wurden durch das BfArM und das PVZ Embryotox entwickelt und gemeinsam abgestimmt. Interviewrelevant waren definierte Arzneistoffe mit einer maternalen Exposition, bei wenigen Arzneistoffen auch mit paternaler Exposition (siehe Tabelle 1, Seite 19). Bei Anfragen durch Laien wurde dann ein Interview initiiert, wenn bei maternaler Exposition die Patientin und bei paternaler Exposition der Patient, also der (potenzielle) Vater, das PVZ Embryotox kontaktierte.

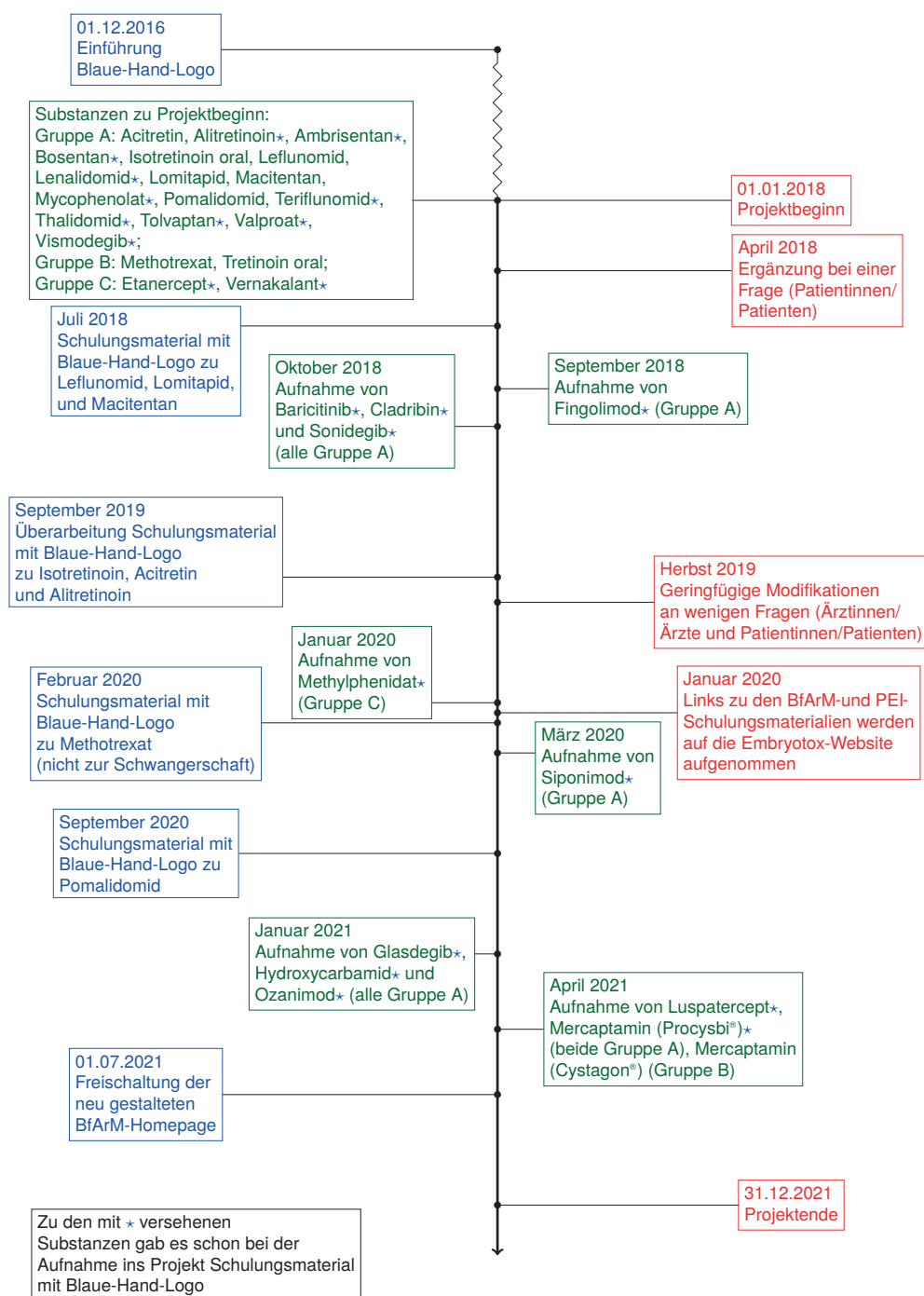
Der Fragebogen für Ärztinnen/Ärzte erfasste die Fachrichtung, den Arzneistoff, ob dieser von ihnen verordnet worden war und ob ihre Patientin (maternale Exposition) bzw. die Partnerin ihres Patienten (paternale Exposition) schwanger ist. Ferner ging es im ersten Teil um den Kenntnisstand zum möglichen teratogenen Risiko des Arzneimittels in der Schwangerschaft, im zweiten Teil um den Bekanntheitsgrad und die Verständlichkeit der vom BfArM genehmigten Schulungsmaterialien. Der Fragebogen für Patientinnen/Patienten enthielt neben einem ähnlichen ersten und zweiten Teil Fragen zur Verhütung und zur Durchführung eines Schwangerschaftstests vor Therapiebeginn. Bei bestehender Schwangerschaft sollte zudem beantwortet werden, ob diese geplant gewesen sei. Ferner wurde abgefragt, ob bzw. wie die Informationsquellen zum (möglichen) Arzneimittelrisiko die Entscheidung zur Therapie mit dem Arzneistoff oder zur Verhütung beeinflusst haben.

Die projektspezifischen Arzneistoffe wurden drei Gruppen zugeordnet. Zur Gruppe A gehörten 26 Arzneistoffe (Teratogene oder potenzielle Teratogene mit beauflagtem schwangerschaftsbezogenem Schulungsmaterial), die eigentlicher Untersuchungsgegenstand waren. Zum Vergleich wurden zwei Kontrollgruppen gebildet. Die Gruppe B bestand aus teratogenen Arzneimitteln ohne beauflagtes schwangerschaftsbezogenes Schulungsmaterial, wie beispielsweise Methotrexat. In die Gruppe C waren nicht teratogene Arzneistoffe mit behördlich genehmigtem Schulungsmaterial eingeschlossen, das andere Sicherheitsaspekte thematisiert und keinen Schwangerschaftsbezug aufweist.

Während des Projektverlaufs kam es zu wenigen kleineren Änderungen. Bei Projektbeginn erfüllten nicht alle Arzneistoffe die Einschlusskriterien bzw. waren interviewrelevant. Außerdem lagen nicht für alle anfangs schon Schulungsmaterialien vor, die zusätzlich mit dem Ende 2016 neu eingeführten Blaue-Hand-Logo gekennzeichnet waren (siehe Tabelle 1, Seite 19). Im Herbst 2019 erfolgten an beiden Fragebögen geringfügige Modifikationen. Im Januar 2020 wurden auf der Embryotox-Website Links zu den Schulungsmaterialien des BfArM und PEI aufgenommen<sup>6</sup> und am 01.07.2021 wurde die neu gestaltete BfArM-Website freigeschaltet (siehe Abbildung, Seite 18).<sup>7</sup>

**Abbildung:  
Zeitstrahl zu Veränderungen  
im Projektverlauf**

In Rot sind die Maßnahmen/  
Aktivitäten des PVZ Embryotox  
dargestellt, in Blau die des BfArM,  
in Grün, wann welche Arzneistoffe  
interviewrelevant wurden.



**AUSWERTUNG DER INTERVIEWS NACH WIRKSTOFFEN**

Während der Projektlaufzeit wurden 547 Interviews durchgeführt, 172 mit Ärztinnen/Ärzten und 375 mit Patientinnen/Patienten. Das bedeutet, dass pro Woche im Mittel 2,6 Interviews geführt wurden. Die Befragungen konnten jeweils komplett durchgeführt werden, das heißt, es kam zu keinem Abbruch von Interviews. Bei 184 Anfragen mit passenden Einschlusskriterien fand kein Interview statt, meist wegen fehlender Teilnahmebereitschaft.

Zu 15 Substanzen der Gruppe A konnte ein Interview durchgeführt werden: Acitretin, Alitretinoin, Ambrisentan, Baricitinib, Bosentan, Cladribin, Fingolimod, Isotretinoin (oral), Leflunomid, Lenalidomid, Macitentan, Mycophenolat, Teriflunomid, Tolvaptan und Valproat. Aus der Kontrollgruppe B wurden zu Methotrexat und Tretinoin (oral) Interviews geführt, aus der Kontrollgruppe C zu Etanercept und Methylphenidat. Zu acht der zwölf Substanzen ohne Interviews gab es keine vorherigen Beratungsanfragen im PVZ Embryotox, die restlichen entsprachen nicht den Einschlusskriterien oder einer Befragung wurde nicht zugestimmt.

Tabelle 1 listet die Substanzen mit jeweiliger Gruppenzugehörigkeit auf, zu denen Interviews stattgefunden haben. Ferner kann man die Anzahl der Interviews ablesen, das Datum des Projekteinschlusses und die Implementierung des Blaue-Hand-Logos. Am häufigsten wurden Interviews zu Methotrexat (n=146), ein Teratogen der Kontrollgruppe B, durchgeführt, gefolgt von Isotretinoin (n=135) und Valproat (n=92), beides Teratogene der Gruppe A. Die Kontrollgruppe C mit den nicht teratogenen Arzneistoffen Etanercept und Methylphenidat ist mit zusammen n=55 Interviews deutlich schwächer vertreten.

**Tabelle 1: Häufigkeiten der geführten Interviews pro Wirkstoff (gesamt), n=547**

Wirkstoff	Gruppe	n (%)	Interview-relevant seit	Blaue-Hand-Logo* bei Einschluss in das Projekt vorhanden (ja); wenn nein, Zeitangabe
Acitretin	A	5 (0,9)	01.01.2018	September 2019
Alitretinoin	A	5 (0,9)	01.01.2018	ja
Ambrisentan	A	2 (0,4)	01.01.2018	ja
Baricitinib	A	10 (1,8)	02.10.2018	ja
Bosentan	A	2 (0,4)	01.01.2018	ja
Cladribin**	A	6 (1,1)	02.10.2018	ja
Etanercept	C	50 (9,1)	01.01.2018	ja
Fingolimod	A	20 (3,7)	10.09.2018	ja
Isotretinoin (oral)	A	135 (24,7)	01.01.2018	September 2019
Leflunomid**	A	16 (2,9)	01.01.2018	Juli 2018
Lenalidomid**	A	3 (0,5)	01.01.2018	ja
Macitentan	A	3 (0,5)	01.01.2018	Juli 2018
Methotrexat**	B	146 (26,7)	01.01.2018	Februar 2020
Methylphenidat***	C	5 (0,9)	01.01.2020	ja
Mycophenolat**	A	34 (6,2)	01.01.2018	ja
Teriflunomid	A	9 (1,6)	01.01.2018	ja
Tolvaptan	A	1 (0,2)	01.01.2018	ja
Tretinoin (oral)	B	3 (0,5)	01.01.2018	bisher kein Schulungsmaterial
Valproat	A	92 (16,8)	01.01.2018	ja

\* Ab dem 01.12.2016 muss neu zu genehmigendes Schulungsmaterial in Deutschland mit dem Blaue-Hand-Logo versehen werden. An dieser Stelle wird nicht unterschieden, ob sich das Blaue-Hand-Logo auf Informationen zu teratogenen Risiken in der Schwangerschaft, zur korrekten Anwendung (z. B. Etanercept) oder zur Dosierung (z. B. Methotrexat oral) bezieht.

\*\* Bei diesen Arzneistoffen war auch die paternale Exposition interviewrelevant.

\*\*\* Nur Anfragen von Ärztinnen/Ärzten waren interviewrelevant.

## **WIE BEKANNT IST DAS TERATOGENE POTENZIAL VON ARZNEISTOFFEN UND WIE BEKANNT SIND DIE BEAUFLAGTEN SCHULUNGSMATERIALIEN?**

### **Auswertung der Interviews von Ärztinnen und Ärzten**

Auf die an Ärztinnen und Ärzte gerichtete Frage, ob sie bereits vor der Arzneimittelberatung am PVZ Embryotox „Informationen zum möglichen Risiko für Fehlbildungen“ unter der Behandlung mit dem angefragten Wirkstoff hatten, antworteten bei maternaler Exposition 88,3 Prozent (n=98/111) mit JA für Arzneistoffe der Gruppe A, 86,4 Prozent (n=19/22) mit JA für die Kontrollgruppe B und 53,3 Prozent (n=8/15) mit JA für Substanzen der Kontrollgruppe C (Tabelle 2).

Das mit dem Blaue-Hand-Logo versehene Schulungsmaterial der Wirkstoffe der Gruppe A zum Risiko für angeborene Fehlbildungen gaben 36,1 Prozent (n=44/122) der Ärztinnen/Ärzte an zu kennen. Jedoch antworteten auch 31,4 Prozent (n=11/35), entsprechende schwangerschaftsbezogene Informationen für Methotrexat aus der Kontrollkohorte B zu kennen, die es nicht gibt. 13,3 Prozent (n=2/15) waren es für die Kontrollgruppe C. Fast alle Ärztinnen/Ärzte (n=39/40), die die Frage beantworteten, ob sie das an Fachkreise gerichtete Schulungsmaterial hilfreich fanden, antworteten mit JA. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass unter ihnen zwei waren, die zuvor mitgeteilt hatten, es nicht gelesen zu haben, sowie fünf, die zu Methotrexat (Kontrollgruppe B ohne Schulungsmaterial zur Schwangerschaft), und einer, der zu Methylphenidat (Kontrollgruppe C, nicht teratogener Wirkstoff) befragt worden waren.

Bei der Auswertung fiel ferner auf, dass die Fachrichtung Gynäkologie in allen drei Gruppen mehr als die Hälfte der Interviewpartnerinnen/Interviewpartner ausmachte. 35,6 Prozent (n=32/90) der Gynäkologinnen/Gynäkologen kannten die beauftragten Schulungsmaterialien; für Arzneimittel der Gruppe A waren es 41,3 Prozent (n=26/63). Das ist mehr als bei den anderen befragten ärztlichen Fachrichtungen. Die Frauenärztinnen/Frauenärzte verordnen die im Rahmen des Projektes untersuchten Arzneistoffe in der Regel jedoch nicht.

In 14,5 Prozent (n=25/172) der Interviews gaben die Ärztinnen/Ärzte an, das Arzneimittel selbst verschrieben zu haben.

Bei 67,4 Prozent (n=116/172) ihrer Patientinnen bzw. der Partnerinnen ihrer Patienten lag zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme mit dem PVZ Embryotox eine Schwangerschaft vor. Bezogen auf Substanzen der Gruppe A, der (potenziell) teratogenen Substanzen mit Schulungsmaterialien, waren es 72,1 Prozent (n=88/122). Der ärztliche Anruf erfolgte im Median in der achten Schwangerschaftswoche.

### **Auswertung der Interviews mit Patientinnen mit Arzneimitteltherapie**

Mehr als jeweils 93 Prozent der Patientinnen (maternale Exposition, Tabelle 2) beantworteten die Frage, ob sie „schon vor dieser Beratung“ am PVZ Embryotox „Informationen zum möglichen Risiko des angefragten Medikaments im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft“ hatten, mit JA. Sie fühlten sich also gut über mögliche Arzneimittelrisiken (Gruppe A: 96,6 %; B: 93,3 %; C: 95,0 %) vorinformiert. Als erste Informationsquelle nannten sie ihre Ärztin bzw. ihren Arzt mit 81,9 vs. 82,1 vs. 73,3 Prozent für die Gruppen A/B/C. Die mit dem Blaue-Hand-Logo versehenen Schulungsmaterialien „zum Risiko für Fehlbildungen unter der Behandlung mit diesem Medikament“ gaben 20,9 vs. 7,8 vs. 7,5 Prozent (Gruppe A/B/C) an zu kennen, obwohl es diese für die Gruppen B und C nicht gibt. Fast alle, die die Schulungsmaterialien gelesen hatten, fanden die Dokumente verständlich (95,8 %, n=46/48).

Zum Zeitpunkt der Befragung bestand bei 39,3 Prozent (n=132/336) eine Schwangerschaft, im Median sieben Schwangerschaftswochen. Ungeplant schwanger geworden zu sein, gaben insgesamt 71,5 Prozent der schwangeren Patientinnen an. In der Gruppe A mit den (potenziell) teratogenen Arzneistoffen

und den schwangerschaftsbezogenen Blaue-Hand-Logo-Materialien waren es 83,7 Prozent. Nur 52,9 Prozent (n=109/206) der Patientinnen seien vor der Behandlung mit einem Arzneistoff aus der Gruppe A nach einem Schwangerschaftstest gefragt worden. 173 von 206 Patientinnen der Gruppe A (84,0%) gaben an zu verhüten. Von ihnen wandten 124 eine sichere Verhütung (hormonell, Spirale) an. Mehrere Verhütungsmethoden gleichzeitig praktizierten 25 Frauen.

Festzuhalten ist, dass nur eine Minderheit der Patientinnen die mit dem Blaue-Hand-Logo versehenen Schulungsmaterialien kannte. Auch wenn der Bekanntheitsgrad der Materialien geringer ist als in der Ärzteschaft, so fällt auf, dass im Vergleich weniger Patientinnenangaben, nicht vorhandene schwangerschaftsbezogenen Materialien der Kontrollgruppen zu kennen. Interessanterweise fühlten sich die Patientinnen (96,6%/93,3%/95,0%) besser über mögliche Arzneimittelrisiken (jeweils Gruppe A/B/C) vorinformiert als Ärztinnen/Ärzte (88,3%/86,4%/53,3%), wobei sich die Formulierungen der entsprechenden Fragen auch leicht unterschieden.

### Auswertung der Befragung zur paternalen Arzneimittelexposition

Mit Ärztinnen/Ärzten wurden aus der Gruppe A die Interviews zu Mycophenolat (n=7), Cladribin (n=2), Leflunomid (n=1) und zu Lenalidomid (n=1) geführt und in der Gruppe B zu Methotrexat (n=13). Mit den behandelten Partnern (paternale Exposition) wurden 39 Interviews geführt, aus der Gruppe A waren es zwölf zu Mycophenolat und drei zu Leflunomid. Aus der Kontrollgruppe B erfolgten 24 Befragungen zu Methotrexat (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Häufigkeit der Interviews nach Anrufertyp, Arzneistoffgruppe, maternale und paternale Exposition**

Arzneistoffgruppe	Ärztin/Arzt (maternal)	Ärztin/Arzt (paternal)	Patientin (maternal)	Partner (paternal)	Gesamt
Gruppe A	111	11	206	15	343
Gruppe B	22	13	90	24	149
Gruppe C	15	n.z.	40	n.z.	55
Gesamt	148	24	336	39	547

n.z. = nicht zutreffend

Der Vorabinformationsstand zu einem potenziellen Arzneimittelrisiko (bei Ärztinnen/Ärzten 83,3%, bei Patienten 87,2%) ebenso wie die Bekanntheit der Schulungsmaterialien (bei Ärztinnen/Ärzten 20,8%, bei Patienten 7,7%) scheint bei paternaler Exposition etwas geringer zu sein als bei maternaler Arzneimittelexposition. Eine Ausnahme bildet der Vorabinformationsstand bei Ärztinnen/Ärzten zur paternalen Therapie mit Methotrexat, der mit 92,3 Prozent sehr hoch war.

### EINORDNUNG DER ERGEBNISSE AUS DEN INTERVIEWS

Obwohl Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzte sich insgesamt für gut vorinformiert hielten, kam es zum einen zu Schwangerschaften unter einem teratogenen oder potenziell teratogenen Wirkstoff, zum anderen war nur gut die Hälfte der Patientinnen vor Therapiebeginn mit einem Arzneistoff aus der Gruppe A (potenziell teratogene Arzneimittel mit schwangerschaftsbezogenen Schulungsmaterialien) nach einem Schwangerschaftstest gefragt worden. Die Mehrheit der schwangeren Patientinnen gab an, ungeplant schwanger geworden zu sein (71,5%), in der Gruppe A waren es sogar 83,7 Prozent. Das

Schulungsmaterial mit Schwangerschaftsbezug (Gruppe A, maternale und paternale Exposition) war 20,4 Prozent der Patientinnen/Patienten (n=45/221) und 36,1 Prozent (n=44/122) der Ärztinnen/Ärzte bekannt. Dies zeigt die Notwendigkeit von weiterer Aufklärung, um ungeplante Schwangerschaften bei (potenziell) teratogen wirkenden Arzneistoffen zu verhindern.

Der Vergleich der Ergebnisse der drei Arzneistoffgruppen legt insbesondere bei den Ärztinnen/Ärzten nahe, dass die Antworten mit Unsicherheiten behaftet sind und mit Vorsicht interpretiert werden müssen. So fielen die Resultate zum Bekanntheitsgrad der mit dem Blaue-Hand-Logo versehenen Schulungsmaterialien zur Schwangerschaft für die Gruppe A (36,1 %), für die solche Materialien existieren, ähnlich aus wie für die Gruppe B (31,4 %), für die es solche Materialien nicht gibt. Es ist möglich, dass aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Kontrollgruppe B ebenfalls um teratogene Arzneistoffe handelt, automatisch davon ausgegangen wurde, dass es schwangerschaftsbezogene Schulungsmaterialien gäbe. Auch erscheint die Angabe, dass nur 14,5 Prozent der Ärztinnen/Ärzte den Arzneistoff selbst verschrieben hatten, recht niedrig. Obwohl die Befragung anonym war, könnten Ärztinnen/Ärzte Befürchtungen gehabt haben, für die Verschreibung eines (potenziell) teratogenen Medikamentes verantwortlich gemacht zu werden. Bei einem Abgleich der interviewten Fachrichtungen der Ärzteschaft mit den angegebenen Arzneistoffen wäre ein Wert von ca. 23 Prozent eher plausibel.

Die Kohorte der Interviewteilnehmenden wurde aus anfragenden Personen generiert, die ein Beratungsgespräch am PVZ Embryotox wünschten. Hinsichtlich der Repräsentativität der Interviewteilnehmenden<sup>8</sup> und bei der Interpretation der Ergebnisse ist dieser Umstand zu bedenken.

### **WIE KANN DER BEKANNTHEITSGRAD DER SCHULUNGSMATERIALIEN VERBESSERT WERDEN?**

Einige Veränderungen im Projektverlauf deuten an, wie das behördlich genehmigte Schulungsmaterial bekannter gemacht werden könnte bzw. bekannter wurde. An erster Stelle ist die eindeutige Kennzeichnung mit dem Blaue-Hand-Logo zu nennen, das einen Wiedererkennungswert hat und für mehr Aufmerksamkeit für diese wichtigen Informationen sorgen soll. Am Beispiel Isotretinoin zeigte sich, dass nach der Implementierung des Blaue-Hand-Logos im September 2019 26,7 Prozent (n=12/45) der Patientinnen das Schulungsmaterial kannten, davor waren es nur 14,7 Prozent (n=8/46). Bei den Ärztinnen/Ärzten waren es 43,8 Prozent (n=7/16) nach Einführung des Blaue-Hand-Logos, während es davor 39,3 Prozent (n=11/28) waren.

Auch der Link auf der Embryotox-Website zur BfArM- bzw. PEI-Website mit den Schulungsmaterialien könnte in diesem Zusammenhang einen Einfluss gehabt haben. Zudem sind inzwischen die beauftragten Schulungsmaterialien auf der im Juli 2021 freigeschalteten, neu gestalteten BfArM-Website schnell zu finden. Auf den ersten Blick ist allerdings nicht zu erkennen, welches mit dem Blaue-Hand-Logo versehene Schulungsmaterial auch im Hinblick auf eine Schwangerschaft relevant ist. Dies könnte optimiert werden. Als weiterer Schritt zur Förderung des Bekanntheitsgrades und zur Verwendung der Schulungsmaterialien ist vorgesehen, dass diese ab dem 01.07.2023 in Praxissoftwaresysteme verpflichtend integriert werden.<sup>9</sup> Ob und für welche Arzneistoffe Schulungsmaterialien verpflichtend sind, kann anhand des Blaue-Hand-Logos in den Systemen leicht erkannt werden.

Zu Beginn des Projektes wurde von Patientinnen häufiger angemerkt, dass sich die Patientenkarte als Teil des mit dem Blaue-Hand-Logo versehenen Schulungsmaterials zu Valproat nun direkt in der Arzneimittelpackung befindet. Diese Vorgehensweise scheint ein erfolgversprechender Weg zu sein, potenzielle Risiken der Patientin direkt zu vermitteln und das beauftragte und behördlich genehmigte Schulungsmaterial für betroffene Laien bewusst zu machen. Eine auf diesem Weg informierte Patientin

**REFERENZEN**

1. Gassen J et al.: Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial – eine Bestandsaufnahme. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2019;1:28-36
2. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Zusatzinformationen/\\_artikel.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/Zusatzinformationen/_artikel.html) (letzter Zugriff 11.07.2022)
3. [www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/\\_functions/Schulungsmaterial\\_Formular.html?nn=926366](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html?nn=926366) (letzter Zugriff 11.07.2022); [www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html](http://www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit/schulungsmaterial/schulungsmaterial-node.html) (letzter Zugriff 11.07.2022)
4. [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer\\_BlaueHand.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Flyer_BlaueHand.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff 11.07.2022)
5. Heymans L et al.: Schulungsmaterial zur Minimierung von Arzneimittelrisiken. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2018;61(9):1088-1092
6. [www.embryotox.de/arzneimittel/](http://www.embryotox.de/arzneimittel/) (letzter Zugriff 11.07.2022)
7. [www.bfarm.de/DE/Home/\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html) (letzter Zugriff 11.07.2022)
8. Beck E et al.: Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. Reprod Toxicol. 2017;67:79-84
9. Bergner S et al.: Instrumente behördlicher Kommunikation zu Anwendungsrisiken von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2022;65(5):567-576

kann im Gespräch mit ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt und Fachkräften anderer medizinischer Gesundheitsberufe qualifizierter mögliche Risiken ansprechen und auch Verhütungsmaßnahmen thematisieren.

**FAZIT UND AUSBLICK**

Während der Projektlaufzeit wurden 547 Interviews geführt. Sowohl die Patientinnen/Patienten als auch die Ärztinnen/Ärzte hielten sich für gut über teratogene Risiken von Arzneimitteln informiert. Dennoch war es zu ungeplanten Schwangerschaften unter solchen Wirkstoffen gekommen und Vorgaben aus den Schulungsmaterialien (Schwangerschaftsverhütungsprogramm) waren unzureichend beachtet worden. Das vom BfArM genehmigte Schulungsmaterial mit Schwangerschaftsbezug (Gruppe A) war nur einer Minderheit der Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzten bekannt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass nach wie vor ein hoher Bedarf an qualifizierter Information zu Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft besteht. Insbesondere ist es wichtig, die Vermeidung von ungeplanten Schwangerschaften unter teratogener oder potenziell teratogener Medikation verstärkt zu thematisieren. Die mit dem Blaue-Hand-Logo versehenen Schulungsmaterialien gehen unter anderem ausführlich auf das Thema Verhütung ein und sind schon jetzt ein wichtiger Baustein in der Risikokommunikation. Auf Basis der Projektergebnisse lässt sich schließen, dass es Potenzial gibt, den Bekanntheitsgrad dieser Schulungsmaterialien auszuweiten. Diese sollten vornehmlich die Ärztinnen/Ärzte und Patientinnen im gebärfähigen Alter erreichen, die thematisch betroffen sind.

Das Projekt wurde durch das BfArM (V-17816/68605/2018-2021) gefördert.

Danksagung: Unser besonderer Dank gilt Herrn C. Nitrowski und Herrn R.-C. Hering für die kompetente Durchführung und Dokumentation der Interviews. Ein Dank geht auch an unsere Kolleginnen in der Beratung, die trotz der vielen und fordernden Gespräche die interviewrelevanten Anfragen herausgefiltert und das Projekt jeweils kurz erläutert haben. Ihr Mitwirken war der Dreh- und Angelpunkt für das Gelingen des Projektes. Unser Dank gilt auch Frau R. Stegherr, die uns bei der Auswertung unterstützt und die Abbildung erstellt hat.

## NEUES IN KÜRZE

### **INTERPROFESSIONELLES STUDIENANGEBOT ZUR ARZNEIMITTELTHERAPIESICHERHEIT**

An den Universitäten Bonn, Heidelberg und Tübingen ist geplant, ab dem Wintersemester 2022/23 erstmals einen weiterbildenden interprofessionellen Masterstudiengang Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) anzubieten, der sich an Angehörige der Heilberufe und andere am Medikationsprozess beteiligte Berufsgruppen richtet. Der Studiengang ist berufsbegleitend studierbar und wird größtenteils online angeboten. Nach erfolgreichem Abschluss wird der akademische Grad Master of Science verliehen.

Es besteht alternativ die Möglichkeit, in den Studiengang integrierte Zertifikatskurse zu belegen, mit denen individuelle Schwerpunkte im Bereich AMTS gesetzt werden können.

Die zentralen Ziele dieses Studienganges sind die Erhöhung der AMTS-Kompetenz und die interprofessionelle Vernetzung der Angehörigen der Heilberufe.

Der Masterstudiengang AMTS ist Teil des Aktionsplans AMTS 2021–24 und wird durch das Bundesministerium für Gesundheit gefördert. Das Mustercurriculum für derartige Masterstudiengänge wurde u. a. unter Mitarbeit des BfArM entwickelt (Projekt Strukturiertes interprofessionelles Studienangebot zur Arzneimitteltherapiesicherheit: Bedarfsanalyse und Konzeption eines Mustercurriculums [SINA]).

Weitere Informationen rund um den Studiengang finden Sie unter [www.amts.uni-bonn.de](http://www.amts.uni-bonn.de).

### **ARZNEIMITTEL IN SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT – INFORMATIONSBLETT ERSCHIENEN**

Im Rahmen des Aktionsplans 2021–2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland wurde ein Informationsblatt für Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangere und Stillende erstellt. Dieses Blatt soll einer breiten Öffentlichkeit allgemeine Informationen bereitstellen und die Therapiesicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit verbessern helfen.

Das Informationsblatt enthält Hinweise zu medikationsbezogenen Fragen, gesicherten Quellen und geeigneten Ansprechpartnern und wurde federführend vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie erstellt.

Die Nutzung des Dokumentes einschließlich der Weitergabe an Patientinnen ist ausdrücklich erwünscht und kann auf der [Website des Aktionsplans](#) abgerufen werden.

### **STUDIE ZUM VERSCHREIBUNGSVERHALTEN VON CODEIN UND ALTERNATIVEN ARZNEIMITTELN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN IN EUROPA**

Für codeinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Husten und zur Schmerztherapie wurden in den Jahren 2013 und 2015, aufgrund des möglichen Risikos des Auftretens einer Atemdepression, zwei europäische Risikobewertungsverfahren zur Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt. Im Ergebnis der damaligen Bewertungen wurden die Produktinformationen aktualisiert und u. a. Anwendungsbeschränkungen für Kinder im Alter von unter zwölf Jahren und Kontraindikationen eingeführt. Zur Überprüfung der Effektivität der risikominimierenden Maßnahmen wurde eine sog. Impact study durch die EMA initiiert und in fünf Ländern durchgeführt, deren Informationen Sie unter folgendem Link finden: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01214-y>.



# NEUES IN KÜRZE

## NSAID-HALTIGE ARZNEIMITTEL ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Im Juli 2022 befasste sich der PRAC auf Antrag des BfArM mit einer Variation vom Typ II für ein ibuprofenhaltiges Arzneimittel zur systemischen Anwendung, um die Produktinformationen in Bezug auf die Anwendung während der Schwangerschaft zu aktualisieren. Um für die Produktinformationen NSAID-haltiger Arzneimittel zur systemischen Anwendung harmonisierte Texte innerhalb Europas zu erhalten, hat der PRAC einen einheitlichen Text für alle ibuprofenhaltigen Arzneimittel zur systemischen Anwendung (einschließlich Kombinationsarzneimittel) mit Ausnahme des zentral zugelassenen Arzneimittels Pedeia® (nur mit pädiatrischer Indikation) und für alle anderen NSAID-haltigen Arzneimittel zur systemischen Anwendung empfohlen. Die CMDh ist dieser Empfehlung gefolgt und hat alle betroffenen Zulassungsinhaber zur Umsetzung der Textänderungen aufgefordert.

Falls die Produktinformationen bereits einen strengeren Hinweis für die Anwendung während der Schwangerschaft enthalten (z. B. eine Kontraindikation für die Anwendung in allen drei Trimestern), bleibt der strengere Hinweis gültig und sollte beibehalten bzw. der Text in den Produktinformationen angepasst werden. Die Sicherheitswarnung zu Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus muss umgesetzt werden. Diese

Empfehlungen zur Textanpassung gelten nur für Arzneimittel zur systemischen Anwendung. Zulassungsinhaber von topischen NSAID-haltigen Arzneimitteln werden aufgefordert, dieses Thema in den kommenden PSURs für ihre Arzneimittel zu diskutieren.

Betroffene Zulassungsinhaber werden gebeten, die Aktualisierung der Produktinformationen durch Einreichung einer Typ-IB-Variation (C.I.3.z) anzuzeigen. Arzneimittel, die Acetylsalicylsäure enthalten, sind derzeit ausgenommen. Weitere Hinweise für diese Arzneimittel werden nach Abschluss einer Variation des Originalherstellers gegeben. Die Zulassungsinhaber von coxibhaltigen Arzneimitteln sind bis auf Weiteres von der Einreichung der oben erwähnten Änderung ausgenommen, da diese nicht vom PRAC bewertet wurden.

Zulassungsinhabern von systemischen diclofenac- und dexketoprofenhaltigen Arzneimitteln, für die im Juni 2022 jeweils ein PSUSA-Verfahren abgeschlossen wurde, wird empfohlen, die Umsetzung des unten genannten Wortlauts mit der Umsetzung des PSUSA-Ergebnisses in einer Variation zu kombinieren. Der unten genannte Wortlaut ersetzt das Ergebnis des jeweiligen PSUSA-Verfahrens bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft.

Vorgeschlagener Text für NSAID-haltige Arzneimittel zur systemischen Anwendung: [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/textanpassung/recommendations/nsaids-textaenderung.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/textanpassung/recommendations/nsaids-textaenderung.pdf)

Unter dem folgenden Link finden Sie die Empfehlung der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) auf Englisch: Report from the CMDh meeting held on 19–20 July 2022; [www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/CMDh\\_pressreleases/2022/CMDh\\_press\\_release\\_-\\_July\\_2022.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_July_2022.pdf)

Eine ergänzende Erläuterung finden Sie unter: Report from the CMDh meeting held on 13–14 September 2022; [www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/CMDh\\_pressreleases/2022/CMDh\\_press\\_release\\_-\\_September\\_2022.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_September_2022.pdf)

## // PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – Juli bis September 2022 //

(STAND 16.09.22)

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.

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 4–7 July 2022. News 08/07/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-july-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-4-7-july-2022)

### **PRAC-EMPFEHLUNGEN IM RAHMEN VON EU-REFERRAL-VERFAHREN**

#### **Nomegestrol- und chlormadinonhaltige Arzneimittel – Risiko für Meningeome: PRAC empfiehlt neue Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der PRAC hat neue Maßnahmen zur Minimierung des Risikos eines Meningeoms bei Arzneimitteln, die Nomegestrol oder Chlormadinon enthalten und bei gynäkologischen Erkrankungen und Menstruationsstörungen, in der Hormonersatztherapie und in niedrigeren Dosen als hormonelle Verhütungsmittel (Geburtenkontrolle) eingesetzt werden, empfohlen. 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.

Der PRAC empfahl, dass Arzneimittel, die hochdosiertes Chlormadinon (5–10 mg) oder hochdosiertes Nomegestrol (3,75–5 mg) enthalten, in der niedrigsten wirksamen Dosis und für die kürzestmögliche Dauer angewendet werden sollten, und zwar nur dann, wenn andere Maßnahmen nicht geeignet sind. Außerdem dürfen niedrig- und hochdosierte nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel nicht von Patientinnen angewendet werden, die ein Meningeom haben oder hatten.

Der PRAC hat nicht nur die Verwendung der hochdosierten Arzneimittel eingeschränkt, sondern auch empfohlen, die Patientinnen auf Symptome eines Meningeoms zu überwachen, zu denen Sehstörungen, Hörverlust oder Klingeln in den Ohren, Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle und Schwäche in Armen oder Beinen gehören können. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit diesen Arzneimitteln dauerhaft eingestellt werden.

Die Produktinformationen für die hochdosierten Arzneimittel werden ebenfalls aktualisiert, um Meningeome als seltene Nebenwirkung aufzunehmen.

Die Empfehlungen stützen sich auf eine Überprüfung der verfügbaren Daten, einschließlich der Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen und der Ergebnisse von zwei neueren epidemiologischen Studien. Diese Daten zeigten, dass das Risiko für Meningeome mit zunehmender Dosis und Dauer der Behandlung steigt.

Die EMA hatte am 01.10.2021 eine Überprüfung des Meningeomrisikos von nomegestrol- und chlormadinonhaltigen Arzneimitteln gestartet. 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. Fälle von Meningeomen wurden bei Frauen, die nomegestrol- oder chlormadinonhaltige Arzneimittel einnehmen, gemeldet. Daten aus den beiden 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.

Warnhinweise sind bereits in den Fach- und Gebrauchsinformationen einiger Arzneimittel enthalten. Allerdings können diese in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich sein.

Nomegestrol- oder chlormadinonacetathaltige Arzneimittel sind als Tabletten zum Einnehmen erhältlich. Sie sind allein oder in Kombination mit Estrogenen zur Behandlung von gynäkologischen Erkrankungen wie Amenorrhö (Ausbleiben der Regelblutung) und anderen Menstruationsstörungen, Gebärmutterblutungen, Endometriose (eine Erkrankung, bei der der Gebärmutterschleimhaut ähnliches Gewebe an anderen Stellen des Körpers wächst), Brustspannen sowie als Hormonersatztherapie oder Verhütungsmittel (Geburtenkontrolle) erhältlich.

Die Arzneimittel werden in Deutschland unter verschiedenen Handelsnamen in Verkehr gebracht, darunter Belara®, Zoely® und als Generika. Mit Ausnahme von Zoely® (Nomegestrolacetat/Estradiol), das zentral zugelassen ist, wurden alle anderen im Rahmen dieses Verfahrens geprüften Arzneimittel im Rahmen nationaler Verfahren zugelassen. Für einige von ihnen sind in den Verschreibungsinformationen bereits Warnhinweise zum Meningeomrisiko enthalten, auch wenn der Wortlaut in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich sein kann. Die Empfehlung des PRAC wird zu einer EU-weiten Harmonisierung der Produktinformationen für diese Arzneimittel führen.

Die Überprüfung nomegestrol- und chlormadinonhaltiger Arzneimittel gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG wurde auf Antrag Frankreichs gestartet. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgegeben hat. Die PRAC-Empfehlung wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für die wissenschaftliche Bewertung von Humanarzneimitteln zuständig ist und der Stellungnahme des PRAC zugestimmt hat. Die letzte Phase des Überprüfungsverfahrens 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/news/medicines-containing-nomegestrol-chlormadinone-prac-recommends-new-measures-minimise-risk-meningioma](http://www.ema.europa.eu/en/news/medicines-containing-nomegestrol-chlormadinone-prac-recommends-new-measures-minimise-risk-meningioma)

### **Amfepramonhaltige Arzneimittel – Risiko für kardiale Nebenwirkungen und pulmonale Hypertonie: EMA empfiehlt den Widerruf der Zulassungen – erneute Prüfung**

Der PRAC hatte empfohlen, die Zulassungen amfepramonhaltiger Arzneimittel gegen Adipositas in der EU zu widerrufen.

Die Zulassungsinhaber von amfepramonhaltigen Arzneimitteln haben eine erneute Prüfung der Empfehlung der EMA vom Juni 2022, die EU-Zulassung für diese Arzneimittel zu widerrufen, beantragt. Nach Erhalt der Begründung des Antrags wird die Agentur ihre Empfehlung erneut prüfen und eine endgültige Empfehlung abgeben.

Weitere Informationen können dem [Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 2/2022](#) ab Seite 43 entnommen werden.

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

keine

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 August – 1 September 2022. News 02/09/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-august-1-september-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-august-1-september-2022)

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

### **Topiramathaltige Arzneimittel: Risiken bei der Anwendung von Topiramat in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter**

Der PRAC hat mit einer Überprüfung topiramathaltiger Arzneimittel bezüglich des Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern begonnen, deren Mütter während der Schwangerschaft Topiramat eingenommen haben. Topiramathaltige Arzneimittel sind in der Europäischen Union zur Behandlung von Epilepsie, zur Vorbeugung von Migräne und in einigen Ländern in Kombination mit Phentermin zur Gewichtsreduktion zugelassen.

Es ist bekannt, dass die Einnahme von topiramathaltigen Arzneimitteln bei schwangeren Frauen das Risiko von Fehlbildungen erhöht. Frauen mit Epilepsie, die wegen ihrer Anfälle mit topiramathaltigen Arzneimitteln behandelt werden, wird geraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden und ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn sie schwanger werden möchten. Topiramathaltige Arzneimittel dürfen nicht zur Vorbeugung von Migräne oder zur Kontrolle des Körpergewichts bei schwangeren Frauen und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksamen Verhütungsmethoden (Empfängnisverhütung) anwenden, eingenommen werden.

Auslöser für die Überprüfung war eine aktuelle Studie<sup>1</sup>, die auf ein potenziell erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, insbesondere Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Behinderung, bei Kindern hinwies, deren Mütter während der Schwangerschaft topiramathaltige Arzneimittel eingenommen hatten. Die Studie stützte sich auf Daten aus mehreren nordischen Ländern (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen und Schweden) und umfasste Informationen von mehr als 24.000 Kindern, die vor ihrer Geburt mindestens einem Antiepileptikum ausgesetzt waren. Von diesen Kindern waren 471 allein Topiramat ausgesetzt, darunter 246 Kinder von Müttern, die an Epilepsie litten.

Der PRAC hat im Juli 2022 mit der Überprüfung der Studienergebnisse im Rahmen einer Sicherheits-signalbewertung begonnen. Der Ausschuss wird nun eine eingehende Prüfung der verfügbaren Daten zu Nutzen und Risiken der Anwendung topiramathaltiger Arzneimittel bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter in den zugelassenen Indikationen vornehmen. Der Ausschuss wird sich insbesondere mit den derzeitigen Maßnahmen zur Risikominimierung befassen und prüfen, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind, um die Risiken der Anwendung topiramathaltiger Arzneimittel bei diesen Frauen zu minimieren.

Solange die Überprüfung andauert, sollten topiramathaltige Arzneimittel weiterhin gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet werden. Frauen sollten alle Fragen oder Bedenken bezüglich ihrer Behandlung mit topiramathaltigen Arzneimitteln mit ihrem Arzt oder Apotheker besprechen. Die Patientinnen sollten die antiepileptische Behandlung nicht abbrechen, bevor sie mit ihrem Arzt gesprochen haben.

Im Anschluss an diese Überprüfung wird der PRAC eine Empfehlung abgeben, ob die Zulassungen von topiramathaltigen Arzneimitteln aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen. Die EMA wird die Empfehlung des PRAC veröffentlichen, sobald die Überprüfung abgeschlossen ist.

Die Überprüfung topiramathaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Sie steht im Zusammenhang mit einer Überprüfung der Sicherheits-

<sup>1</sup> Bjørk M et al.: Association of Prenatal Exposure to Antiepileptic Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. Veröffentlicht online 31. Mai 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

signale, die im Juli 2022 begonnen und diesen Monat abgeschlossen wurde. Die Überprüfung wurde vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen abgeben wird. Da alle topiramathaltigen Arzneimittel national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

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

EMA: Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 August – 1 September 2022. News 02/09/2022; [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-august-1-september-2022](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-august-1-september-2022)

### **Pholcodin: Risiko von anaphylaktischen Reaktionen**

Hinweis: In Deutschland sind mit Stand 5.9.2022 keine pholcodinhaltigen Arzneimittel zugelassen.

Die EMA hat eine Überprüfung pholcodinhaltiger Arzneimittel eingeleitet, da deren Anwendung das Risiko anaphylaktischer Reaktionen (eine plötzliche, schwere und lebensbedrohliche allergische Reaktion) auf Arzneimittel zur neuromuskulären Blockade (NMBA) erhöhen könnte. Pholcodin wird zur Behandlung von unproduktivem (trockenem) Husten bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt, und NMBA werden in der Allgemeinanästhesie verwendet, um spontane Muskelbewegungen zu verhindern und die Operationsbedingungen zu verbessern. Die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) hatte die Überprüfung aufgrund der vorläufigen Ergebnisse einer in Frankreich durchgeführten Studie (ALPHO) beantragt.<sup>2</sup> Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Einnahme von Pholcodin bis zu zwölf Monate vor einer Vollnarkose das Risiko einer NMBA-bedingten anaphylaktischen Reaktion erhöhen kann. Aufgrund dieser Ergebnisse erwägt die ANSM als Vorsichtsmaßnahme, die Verwendung pholcodinhaltiger Arzneimittel in Frankreich auszusetzen.

Die ALPHO-Studie wurde als Auflage für die Zulassung pholcodinhaltiger Arzneimittel nach einer früheren Sicherheitsüberprüfung im Jahr 2011 durchgeführt. Damals fand der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA keine stichhaltige Evidenz dafür, dass die Einnahme von Pholcodin zu dem Risiko anaphylaktischer Reaktionen auf NMBA führt. Der CHMP empfahl, eine neue Studie (die ALPHO-Studie) durchzuführen, um dieses Risiko bei Menschen, die Pholcodin einnehmen, zu untersuchen. Während die ALPHO-Studie noch lief, brachte eine australische Studie im Jahr 2021 die Einnahme von Pholcodin mit einem erhöhten Risiko für Anaphylaxie gegen NMBA-Muskelrelaxantien in Verbindung. Dies führte zu einer Empfehlung des PRAC, entsprechende Warnhinweise in die Produktinformationen pholcodinhaltiger Arzneimittel aufzunehmen. Der PRAC wird nun die Ergebnisse der ALPHO-Studie zusammen mit allen verfügbaren Daten prüfen und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis pholcodinhaltiger Arzneimittel bewerten und eine Empfehlung abgeben, ob diese Zulassungen in der gesamten EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Die EMA lädt alle Interessierten (z. B. Angehörige der Heilberufe, Patientenorganisationen und die Öffentlichkeit) ein, für dieses Verfahren relevante Daten einzureichen. Alle Einzelheiten finden Sie im Formular für die Einreichung von Interessenvertretern: [www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/pholcodine\\_stakeholder-submission-form.pdf](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/pholcodine_stakeholder-submission-form.pdf)

<sup>2</sup> Allergy to Neuromuscular Blocking Agents and Pholcodine Exposure (ALPHO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250729>

Pholcodin ist ein Opioid, das zur Behandlung von unproduktivem (trockenem) Husten bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt wird. Es wirkt direkt im Gehirn und unterdrückt den Hustenreflex, indem es die Nervensignale an die am Husten beteiligten Muskeln reduziert. Pholcodin wird seit den 1950er Jahren als Hustenstiller eingesetzt. In der EU sind pholcodinhaltige Arzneimittel derzeit in Belgien, Kroatien, Frankreich, Irland, Litauen, Luxemburg und Slowenien zugelassen, entweder auf ärztliche Verschreibung oder als freiverkäufliche Arzneimittel. Sie enthalten häufig Pholcodin in Kombination mit anderen Substanzen und sind als Sirup, orale Lösungen und Kapseln unter verschiedenen Handelsnamen und als Generika erhältlich. Pholcodin wird unter verschiedenen Namen vermarktet, darunter Dimetane, Biocalyptol und Broncalene. Die Überprüfung von Pholcodin wurde auf Antrag Frankreichs gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Fragen der Sicherheit von Humanarzneimitteln zuständig ist und eine Reihe von Empfehlungen aussprechen wird. Da pholcodinhaltige Arzneimittel in einigen Mitgliedstaaten auf nationaler Ebene zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dazu Stellung nehmen wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

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

### **Januskinase-Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungskrankheiten: Risiko für ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis sowie für die Entwicklung von Krebs**

Der PRAC hat eine Überprüfung der Sicherheit von Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) begonnen. Weitere Informationen zu dem Verfahren können der letzten Ausgabe des Bulletins (Ausgabe 2/2022) entnommen bzw. unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki)

### **Terlipressinhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Nierenproblemen bei Menschen mit fortgeschrittener Lebererkrankung (hepatorenales Syndrom): Risiko für das Auftreten von Atemwegserkrankungen mit Todesfällen**

Die EMA hat eine Überprüfung terlipressinhaltiger Arzneimittel eingeleitet. Diese Arzneimittel sind in mehreren EU-Ländern zur Behandlung von Nierenproblemen bei Menschen mit fortgeschrittener Lebererkrankung (hepatorenales Syndrom; HRS) sowie zur Behandlung von Blutungen aus vergrößerten Venen in der Passage zwischen Mund und Magen (der Speiseröhre) und bestimmten Formen von Blutungen im Zusammenhang mit Operationen zugelassen.

Der PRAC leitete diese Überprüfung aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Ergebnisse einer großen klinischen Studie an Patienten mit einer Form des HRS ein, bei der sich die Nierenfunktion rasch verschlechtert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die mit Terlipressin behandelt wurden, innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Dosis mit höherer Wahrscheinlichkeit an Atemwegserkrankungen erkrankten und daran starben als Patienten, die ein Placebo (ein Scheinmedikament) erhielten. Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel Atemversagen (schwere Atembeschwerden), sind ein bekanntes Risiko dieser Arzneimittel. Die Häufigkeit des Atemversagens in dieser Studie (10 %) war jedoch höher als in der Produktinformation angegeben, in der es als gelegentlich bezeichnet wird (das heißt, es beträfe bis zu 1 % der Patienten).

Aufgrund dieser Bedenken forderte die dänische Arzneimittelbehörde eine Überprüfung der Sicherheit terlipressinhaltiger Arzneimittel im Verhältnis zu ihrem Nutzen bei der Behandlung von HRS. Diese Überprüfung erstreckt sich derzeit nicht auf die Verwendung von Terlipressin zur Behandlung von Blutungen, da keine neuen Informationen über Sicherheitsbedenken für diese Indikationen bekannt geworden sind. Solange die Überprüfung andauert, kann Terlipressin gemäß der genehmigten Produktinformation weiterhin für diese Indikationen sowie für die Behandlung von HRS verwendet werden.

Nach Abschluss der Überprüfung wird die EMA die Empfehlungen des PRAC veröffentlichen.

Terlipressin ist ein Vasopressinanalogen. Das bedeutet, dass es auf die gleiche Weise wie das natürliche Hormon Vasopressin wirkt. Es verengt bestimmte Blutgefäße im Körper, insbesondere diejenigen, die die Bauchorgane versorgen. Bei Patienten mit HRS führt der erhöhte Blutdruck in der Leber aufgrund eines Leberversagens zu einer Erweiterung dieser Blutgefäße. Dadurch entsteht ein Ungleichgewicht im Blutkreislauf, das zu einer schlechten Blutversorgung der Nieren führt. Durch die Verengung der Blutgefäße, die die Bauchorgane versorgen, trägt Terlipressin dazu bei, den Blutfluss zu den Nieren wiederherzustellen und so die Nierenfunktion zu verbessern. Terlipressin ist als Lösung und als Pulver zur Herstellung einer Lösung erhältlich – beides zur intravenösen Anwendung.

Terlipressinhaltige Arzneimittel sind in den meisten EU-Mitgliedstaaten unter verschiedenen Namen erhältlich, darunter Glypressin®, Terlipressinacetat und Variquel®.

Die Überprüfung terlipressinhaltiger Arzneimittel gemäß Art. 31 der RL 2001/83/EG wurde auf Antrag von Dänemark gestartet. Die Überprüfung wird vom PRAC durchgeführt, der für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständig ist und seine Empfehlungen abgeben wird. Da terlipressinhaltige Arzneimittel alle national zugelassen sind, werden die Empfehlungen des PRAC an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die dann eine Position abgeben wird. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten einschließlich Island, Liechtenstein und Norwegen vertritt. Sie ist dafür verantwortlich, harmonisierte Sicherheitsstandards für alle Arzneimittel zu gewährleisten, die im Rahmen nationaler Verfahren in Europa zugelassen sind.

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der EMA abgerufen werden: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/terlipressin-containing-medicinal-products-indicated-treatment-hepatorenal-syndrome)

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

keine

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

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 4–7 July 2022 PRAC meeting. 1 August 2022, EMA/PRAC/610990/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-4-7-july-2022-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-4-7-july-2022-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 04. BIS 07. JULI 2022

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. Juli 2022

keine

#### Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert) im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. Juli 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal
Cetuximab	19819	nephrotisches Syndrom
Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten (azelluläre Komponente), Poliomyelitis (inaktiviert) Impfstoff (adsorbiert); Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten (azelluläre, Komponente), Poliomyelitis (inaktiviert) Impfstoff (adsorbiert, Antigen[e]gehalt reduziert)	19831	immune thrombocytopenia



### Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 04. bis 07. Juli 2022

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmer (Statine) <sup>3</sup>	19822	Myasthenia gravis	Innovatoren der Arzneimittel mit den Einzelwirkstoffen Atorvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pitavastatin: Kommentierung der vorgeschlagenen aktualisierten Produktinformation (Vorlage am 28. September 2022)
Tocilizumab	19360	Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
Tocilizumab	19731	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Beobachtung im Rahmen der Routinepharmakovigilanz
Topiramate	19825	neurologische Entwicklungsstörungen aufgrund von In-utero-Exposition	zurzeit keine Maßnahmen

EMA: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 7–10 June 2022 PRAC meeting. 4 July 2022, EMA/PRAC/407574/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2022-prac-meeting\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2022-prac-meeting_en.pdf)

### PRAC-SITZUNG VOM 07. BIS 10. JUNI 2022

#### Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2022

keine

<sup>3</sup> Atorvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Rosuvastatin; Simvastatin und andere relevante Kombinationsarzneimittel; Pravastatin, Fenofibrat; Simvastatin, Fenofibrat

**Laufende Signalverfahren (weitere Informationen angefordert im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2022)**

Wirkstoff	EPITT	Signal
Adalimumab; Etanercept; Infliximab	19812	Menstruationsstörungen
Durvalumab	19815	transverse Myelitis
Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax	19781	Amenorrhö
Elasomeran (COVID-19 mRNA vaccine) – Spikevax	19780	starke Menstruationsblutungen
Gemtuzumab Ozogamicin	19788	atypische hämolytische Reaktion
Ipilimumab; Nivolumab	19804	reine Erythrozyten-Aplasie und aplastische Anämie
Temozolomid	19814	progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
Tildrakizumab	19801	Herpes zoster
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19784	Amenorrhö
Tozinameran (COVID-19 mRNA vaccine) – Comirnaty	19783	starke Menstruationsblutungen

**Weitere Empfehlungen verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 07. bis 10. Juni 2022**

Wirkstoff	EPITT	Signal	Vorgehen
Codein, Ibuprofen	19820	renale tubuläre Azidose und Hypokalämie	Innovatoren von Codein/Ibuprofen (Reckitt Benckiser und Mylan): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beantwortung der Fragenliste</li> <li>• Kommentierung der vorgeschlagenen Aktualisierungen der Produktinformationen</li> <li>• Einreichen eines DHPC-Entwurfs</li> <li>• Diskussion über die Aufnahme eines Warnhinweises auf dem äußeren Etikett der Verpackung</li> </ul> (Einreichung zu allen Punkten bis 27. Juli 2022)
menschliches Immunglobulin zur intravenösen Anwendung	19764	Thrombozytopenie	Überwachung im Rahmen der Routine-Nutzen-Risiko-Bewertung (PSUR)

EMA: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – Draft agenda for the meeting on 29 August – 01 September 2022, EMA/PRAC/626661/2022; [www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-august-1-september-2022\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-29-august-1-september-2022_en.pdf)

### Weitere Signalverfahren behandelt auf PRAC-Sitzung vom 29.08 bis 01.09.2022 (aus Tagesordnung)

Wirkstoff	Signal
<b>neue Signalverfahren (aus dem EU Spontaneous Reporting System)</b>	
Dabrafenib (EPITT 19824)	hämophagozytische Lymphohistiozytose
Tozinameran (EPITT 19835)	Signal einer histiozytär nekrotisierenden Lymphadenitis
Tozinameran (EPITT 19840)	Signal für eine Ulzeration der Vulva
Tranexamsäure (EPITT 19844)	falscher Verabreichungsweg
Voxelotor (EPITT 19833)	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>neue Signalverfahren (aus anderen Quellen)</b>	
Regorafenib (EPITT 19832)	thrombotische Mikroangiopathie
<b>laufende Signalverfahren</b>	
COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S [recombinant]) (EPITT 19791)	Abstoßung von Hornhauttransplantaten
Elasomeran (EPITT 19792)	Abstoßung von Hornhauttransplantaten
Pneumokokkenpolysaccharidimpfstoff (23 Serotypen) (EPITT 19768)	starke Schwellung der geimpften Gliedmaße
Topiramamat (EPITT 19825)	neurologische Entwicklungsstörungen aufgrund von In-utero-Exposition
Tozinameran (EPITT 19789)	Abstoßung von Hornhauttransplantaten
<b>Änderungsanzeigen aufgrund von Signalevaluierungen</b>	
Obinutuzumab	disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

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

keine

### Weitere Meldungen aus Meeting-Highlights des PRAC

keine

Die letzten Sitzungen des PRAC fanden im Zeitraum vom 07. bis 10. Juni, 04. bis 07. Juli und 29. August bis 01. September 2022 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

## 14.09.2022 VERUNREINIGUNGEN DER WIRKSTOFFE – BESCHIED IM STUFENPLANVERFAHREN

Das BfArM hat mit dem Bescheid vom 02.09.2022 das Ruhen einiger Zulassungen der Firma axcount aufgehoben.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 02.09.2022 TOPIRAMATHALTIGE ARZNEIMITTEL: RISIKEN BEI DER ANWENDUNG VON TOPIRAMAT IN DER SCHWANGERSCHAFT UND BEI FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER

Der PRAC hat mit einer Überprüfung topiramathaltiger Arzneimittel bezüglich des potenziellen Risikos von neurologischen Entwicklungsstörungen, insbesondere Autismus-Spektrum-Störungen und geistige Behinderung, bei Kindern begonnen, deren Mütter während der Schwangerschaft Topiramate eingenommen haben. Weitere Informationen auf Seite 27.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

## 02.09.2022 HUMANARZNEIMITTEL MIT DEM WIRKSTOFF LEVONORGESTREL (ALLE INDIKATIONEN AUßER NOTFALLKONTRAZEPTION): HINZUFÜGEN DER NEBENWIRKUNGEN MASKULINISIERUNG VON WEIBLICHEN FETEN UND HÖHERE AUSSTOSSUNGSRATE ZU DEN PRODUKTINFORMATIONEN – UMSETZUNG DES EINSTIMMIGEN BESCHLUSSES DER KOORDINIERUNGSGRUPPE EMA / CMDH / 4705.2022 VOM 27.01.2022

**Hinweis:** Betroffen sind hier nur intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme (einschließlich [veraltete Bezeichnung] Intrauterinpressare).

Zu Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) 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 27.01.2022 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 zu den PSURs für Levonorgestrel (alle Indikationen außer Notfallkontrazeption) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen (hier: nur intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme [einschließlich Intrauterinpressare] betroffen): Angesichts der verfügbaren Daten aus der Literatur zum Risiko einer Maskulinisierung von weiblichen Feten, wenn das levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssystem (einschließlich Intrauterinpressar) während der Schwangerschaft verbleibt, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen und der Maskulinisierung weiblicher Feten, wenn levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme während der Schwangerschaft verbleiben, zumindest für möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Darüber hinaus hält der PRAC angesichts der verfügbaren Daten aus einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung über das Risiko einer Ausstoßung von levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen und mit einem überdurchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) einen kausalen Zusammenhang zwischen levonorgestrelhaltigen intrauterinen Wirkstofffreisetzungssystemen und einer höheren Ausstoßungsrate bei Frauen mit starken Menstruationsblutungen in der Vorgeschichte und einem überdurchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) zumindest für möglich. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die Produktinformationen von Arzneimitteln, die levonorgestrelhaltige intrauterine Wirkstofffreisetzungssysteme enthalten, sind in vollem Umfang gemäß den bereits abgeschlossenen Verfahren SE/H/xxxx/WS/406 und SE/H/xxxx/WS/450 zu ändern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Mit Bescheid vom 30.08.2022 setzt das BfArM den einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe um.

[LINK](#)  
ZUM BEITRAG

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

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

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