

**Ergebnisprotokoll für die 74. Routinesitzung nach § 63 AMG**  
**am 22. Mai 2014 um 10:00 Uhr im BfArM**

**1. Genehmigung der Tagesordnung für die 74. Routinesitzung**

Die Tagesordnung in der als Tischvorlage vorliegenden Form wird genehmigt. Zusätzlich wird aus dem Kreis der Teilnehmer für künftige Sitzungen die Verschiebung des TOP 2 an das Ende der Sitzung beziehungsweise die reine Diskussion der Sachstandsberichte beantragt. Eine Aussprache darüber wird als TOP 5.3. aufgenommen.

**2. Sachstandsberichte über eingegangene Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)**

**2.1. Bericht des BfArM**

Das BfArM trägt den Sachstandsbericht über eingegangene Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) für das Jahr 2013 vor. Die Verdachtsfälle aus Deutschland (insgesamt 60.170) wurden zum überwiegenden Teil (52.216; 87%) von den pharmazeutischen Unternehmern gemeldet. Die übrigen gingen größtenteils von den Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzte (AkdÄ, rd. 3.300) und Apotheker (AMK, rd. 1.800) ein. Über das Meldeportal für Verbraucher erhielt das BfArM 389 Mitteilungen. Insgesamt ist seit 2003 ein stetiger Anstieg der UAW-Berichte zu verzeichnen; die hohe Zahl in 2007 ist auf den Wirkstoff Rofecoxib zurückzuführen. Aufgrund der neuen Pharmakovigilanz-Gesetzgebung kommt seit 2012 ein hoher und weiter ansteigender Anteil des Gesamt-Meldeaufkommens aus Drittstaaten außerhalb der Europäischen Union.

**2.2. Berichte des PEI**

**2.2.1. Humanarzneimittel (Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel)**

Das PEI berichtet zu den Eingängen von Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln im Jahr 2013. Von den rund 28.000 Meldungen waren etwa 17.000 Initialmeldungen, davon gingen drei Viertel über das Spontanmeldesystem ein. Im Jahresverlauf gab es kaum Schwankungen. Der größte Anteil der Meldungen bezog sich auf monoklonale Antikörper (mAB), gefolgt von den Impfstoffen. Von etwa einem Drittel der Fälle ist bekannt, dass der vorherige Gesundheitszustand wieder hergestellt werden konnte, bei etwa 37 % liegen keine Informationen zum weiteren Verlauf vor.

**2.2.2. Immunologische Tierarzneimittel**

Das PEI stellt die Zahl der eingegangenen Meldungen zu den Nebenwirkungen bei den immunologischen Tierarzneimitteln für 2013 vor. Im Vergleich zu den Vorjahren ist ein stetiger Anstieg zu verzeichnen. Der Großteil der Meldungen (85 %) wird von den pharmazeutischen Unternehmern und etwa 12% direkt von den Tierärzten übermittelt. Die hohe Zahl der Meldungen beim Schwein geht auf die globale Vermarktung der speziellen Impfstoffe zurück. Pro Meldung sind insbesondere beim Huhn sehr große Bestandszahlen betroffen. Bei den meisten Tierarten stehen generalisierte Reaktionen im Vordergrund, während beim Pferd auch Lokalreaktionen, die zum Lahmen des Tieres führen können, eine Rolle spielen.

**2.3. Bericht des BVL**

Das BVL stellt die Zahlen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Tierarzneimitteln aus dem Jahr 2013 in seinem Zuständigkeitsbereich vor. Die Meldungen aus Deutschland haben im Vergleich zum Ausland nur einen kleinen Anteil. 18 % der Inlandsmeldungen wurden vom Tierarzt und 73 % von den pharmazeutischen Unternehmern übermittelt. Während bei den Nutztieren jeweils eine größere Anzahl von Individuen betroffen ist, ist die Zahl der Eingänge von UAW-Berichten bei Hunden und Katzen am höchsten. Die meisten Nebenwirkungen wurden bei Arzneimitteln aus der Gruppe der Antiparasitika mitgeteilt. Im vergangenen Jahr gab es zwei Berichte zu Suiziden mit Tierarzneimitteln.

**3. Verfahren zur Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel und Informationsaustausch über Maßnahmen**

**3.1. Codein in der Hustenindikation bei Kindern, Morphintoxizität, Einleitung eines Verfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM stellt das von DE initiierte Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Codein zur Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten bei Kindern und Jugendlichen vor. Wenn aufgrund genetischer Polymorphismen die Metabolisierung von Codein in gesteigertem Umfang erfolgt, kann es zu toxischen Morphin-Konzentrationen und Atemdepression kommen. Bei einem vorangegangenen Risikobewertungsverfahren war Codein u.a. in der Schmerzindikation für Kinder unter 12 Jahren kontraindiziert worden. In Deutschland ist Codein außerdem als Antitussivum für Kinder ab zwei Jahren zugelassen. Die Evaluierung der erforderlichen Risikominimierungsmaßnahmen bei der Anwendung von Codein zur Behandlung von Husten und Erkältungskrankheiten ist nun Gegenstand des im April 2014 begonnenen Risikobewertungsverfahrens. Der vorläufige Zeitplan sieht den Abschluss im PRAC zum Ende des Jahres vor.

### **3.2. Zolpidem, Beeinträchtigung der mentalen Aufmerksamkeit/Verkehrstüchtigkeit, Empfehlung des PRAC, Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM informiert über das Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Zolpidem, einem kurzwirksamen Hypnotikum aus der Gruppe der Imidazopyridine zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Die Empfehlung des PRAC, von der CMDh mit Mehrheitsbeschluss bestätigt, sieht Änderungen in den Produktinformationen vor. So soll die mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit durch das Arzneimittel stärker hervorgehoben werden. Es sollte bei Bedarf die niedrigste effektive Dosis direkt vor dem Schlafengehen und ohne die Anwendung weiterer psychoaktiver Substanzen wie Alkohol eingenommen werden. Aktivitäten, die besondere Aufmerksamkeit und ein hohes Konzentrationsvermögen erfordern, sollen frühestens 8 Stunden nach der Einnahme ausgeführt werden. Der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission wird bis dato noch erwartet.

### **3.3. Kombinationen von Renin-Angiotensin-System-Antagonisten, Nierenversagen, Empfehlung des PRAC, Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM berichtet zum Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAS). Das Verfahren war im Mai 2013 nach der Veröffentlichung einer Metaanalyse von Makani et. al. von Italien eingeleitet worden, um die Risiken wie Nierenversagen, niedriger Blutdruck und Hyperkaliämie gegenüber dem möglichen Nutzen bei speziellen Patientengruppen wissenschaftlich abzuwägen, und zwar im Hinblick auf die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln aus der Gruppe der ACE-Hemmer, Sartane oder direkten Renin-Hemmer (Aliskiren). Von DE als einem der Mit-Berichtersteller wurden Ramipril, Olmesartan und Eprosartan bewertet. Während des Verfahrenslaufes wurden ausführliche Ergebnisse aus der VA NEPHRON-D Studie bekannt. Im April 2014 veröffentlichte der PRAC seine Empfehlung zu den für erforderlich gehaltenen Änderungen in den Produktinformationen.

Die duale Blockade in Kombination mit Aliskiren ist demnach wie bisher kontraindiziert bei Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen (GFR < 60 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>). Eine duale Blockade mit ACE-Hemmern und Sartanen wird generell nicht empfohlen und sollte insbesondere nicht bei Patienten mit diabetischer Nephropathie erfolgen. Wenn dennoch eine duale Blockade als Therapie gewählt wird, ist die Überwachung der Nierenfunktion, des Blutdrucks und des Elektrolythaushalts erforderlich. Mit Candesartan oder Valsartan, die zugelassen sind zur dualen Therapie mit ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz, soll eine Anwendung in dieser Indikation nur dann erfolgen, wenn andere Wirkstoffe zur Behandlung der Herzinsuffizienz nicht eingesetzt werden können. Die Empfehlung des PRAC wurde von der CMDh und dem CHMP bestätigt. Der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission ist bis dato noch ausstehend. In DE werden davon rund 2.250 Arzneimittel betroffen sein.

### **3.4. Domperidon, kardiale Nebenwirkungen, Dosisbeschränkungen, Empfehlung des PRAC, Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM fasst die Risikobewertung zu Domperidon zusammen. Im Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG sind kardiale Nebenwirkungen einschließlich Verlängerungen des QT-Zeit-Intervalls wissenschaftlich neu bewertet worden. Die Indikation wurde eingeschränkt auf "Besserung der Symptome Übelkeit und Erbrechen". Da die Nebenwirkungen insbesondere auch bei höheren Dosierungen beobachtet wurden, beträgt die maximale Dosis für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von > 35 kg nun dreimal täglich 10 mg für längstens 1 Woche. Weitere Dosierungseinschränkungen betreffen Zulassungen, die in DE nicht bestehen. In den Produktinformationen sind außerdem Kontraindikationen bei Vorerkrankungen des Herzens oder der Leber und Einschränkungen beziehungsweise Hinweise auf Wechselwirkungen mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln sowie mit CYP3A4-Inhibitoren zu ergänzen. Der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission wird bis dato erwartet.

### **3.5. Metoclopramid, Durchführungsbeschluss der EU-Kommission im Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM informiert über die Beendigung des Verfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Metoclopramid (MCP), einem Antiemetikum aus der Klasse der Dopamin-Antagonisten. Die Beschlussempfehlung des CHMP Mitte des Jahres 2013 sah unter anderem den Widerruf der Zulassung für orale Lösungen mit > 1 mg/ml vor. Das folgende Widerspruchsverfahren auf Firmenantrag erbrachte keine Änderung dieser CHMP-Empfehlung. Der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission folgte der CHMP-Empfehlung. Es waren wegen kardialer und neurologischer Nebenwirkungen folgende Formulierungen zu widerrufen: orale Lösungen mit > 1 mg/ml, parenterale Darreichungsformen mit > 5 mg/ml und rektale Formulierungen mit einer Einzeldosis von > 20 mg. Das BfArM führt aus, dass in DE Zulassungen für orale Lösungen nur in einer Konzentration von > 1 mg/ml bestanden hatten, die nun nicht mehr verkehrsfähig waren. Im endgültigen Durchführungsbeschluss der EU-Kommission war kein Rote-Hand-Brief mehr vorgesehen. Das BfArM räumt ein, dass in diesem Fall andere Kommunikationswege hätten gewählt werden sollen, um die betroffenen Ärzte und Apotheker angemessen zu informieren. Ein Versorgungseingpass ist in DE aufgrund von Alternativen nicht zu erkennen. Das BfArM weist darauf hin, dass die Möglichkeit bestanden hat und besteht, Zulassungen für niedriger dosierte MCP-haltige Arzneimittel zu beantragen.

### **3.6. Ambroxol/Bromhexin, Hypersensitivitätsreaktionen, Einleitung eines Verfahrens nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM erläutert das Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Ambroxol- beziehungsweise Bromhexin-haltigen Arzneimitteln, die als Expektorantien, zur Sekretlösung im Rachenraum und zur pränatalen Lungenreife angewendet werden. Insbesondere in der Altersgruppe der < 6-Jährigen traten schwere allergische Reaktionen vom Typ I und IV auf. Aus diesem Grund wurde im April 2014 ein Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG eingeleitet. Dabei soll der therapeutische Nutzen dem Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen - jeweils differenziert nach verschiedenen Altersklassen - gegenübergestellt werden. Nach dem bisherigen Zeitplan ist eine PRAC-Empfehlung ab September 2014 zu erwarten.

### **3.7. Notfallkontrazeptiva (Levonorgesrel und Ulipristalacetat), Wirksamkeit bei höherem Körpergewicht, Bewertung des CHMP im Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG**

Das BfArM berichtet zum Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu den Notfallkontrazeptiva. Gegenstand des Verfahrens ist die Bewertung der Wirksamkeit von Levonorgestrel- oder Ulipristalacetat-haltigen Arzneimitteln als sog. „Pille danach“ bei Frauen mit einem Körpergewicht von mehr als 75 oder 80 kg. Das Verfahren wird federführend im CHMP durchgeführt und ist bis dato noch nicht abgeschlossen.

Daneben wurde für das zentral zugelassene Ulipristal-haltige Arzneimittel ellaOne® bei der EMA ein Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht gestellt. Der Antrag ruht bis zum Ende des Risikobewertungsverfahrens. Das BfArM weist darauf hin, dass bezüglich einer Rezeptfreiheit von Ulipristal-haltigen Notfallkontrazeptiva fachliche Bedenken bestehen. EllaOne® ist bei bestehender Schwangerschaft kontraindiziert. Das BMG erwähnt, dass ggf. nationale Sonderregelungen nach Art. 4 Abs. 4 der RL 2001/83/EG denkbar wären.

### **3.8. West-Nil-Virus-Endemiegebiete, vierwöchiger Ausschluss von Blutspendern, Stand des Stufenplanverfahrens**

Das PEI berichtet, dass der Änderungsbescheid im Stufenplanverfahren zu der möglichen Übertragung des West-Nil-Virus (WNV) durch nicht-pathogen-inaktivierte Blutkomponenten am 7. März 2014 im Bundesanzeiger veröffentlicht wurde. Auf der Webseite des PEI führt ein Link (Spenderrückstellung) zur aktualisierten Liste der betroffenen Länder/Gebiete. Die Liste beruht auf den aktuellen Daten des European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC). Personen, die sich zwischen Juni und Ende November für mindestens zwei Tage in einem Endemiegebiet aufgehalten haben, werden für vier Wochen von der Blutspende ausgeschlossen, sofern kein spezielles Screening auf WNV durchgeführt wird. Der Bescheid tritt zum 1. Juni 2014 in Kraft.

[http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2014/banz-at-07-03-2014-b6.html;jsessionid=B0C07258FDF811AEDD5EAE061BD961E.1\\_cid344?nn=3250104](http://www.pei.de/SharedDocs/bekanntmachungen/2014/banz-at-07-03-2014-b6.html;jsessionid=B0C07258FDF811AEDD5EAE061BD961E.1_cid344?nn=3250104)

## **4. Allgemeine Regularien und organisatorische Angelegenheiten**

### **4.1. Sachstand zu den Arzneimitteldiebstählen/-fälschungen in Italien bezüglich Herceptin, Remicade, Alimta und Humatrope**

Das BfArM berichtet zu den italienischen Arzneimitteldiebstählen/Fälschungen bezüglich Alimta und Humatrope, dass es bis dato noch keine Hinweise auf Manipulationen anderer Arzneimittel außer Herceptin gibt. Es weist noch einmal darauf hin, dass ein Arzneimittel gemäß § 4 Nr. 40 AMG bereits dann als gefälscht gilt, wenn der Vertriebsweg verschleiert worden ist. Einige Firmen haben ohne ihr Wissen in Italien gestohlene Waren aus Italien oder anderen EU-Ländern bezogen, die nun unter Quarantäne gestellt wurden.

Das PEI berichtet zu Herceptin, dass die in Italien gestohlene Ware von organisierten Kriminellen manipuliert worden ist und dass das PEI daraufhin Rückrufe der betroffenen Chargen angeordnet hat. In Italien gibt es besondere Vertriebswege für dieses Arzneimittel; es dürfen nur Kliniken beliefert werden. Auch von Remicade waren Produkte bestimmter Chargen gestohlen worden. Erkenntnisse zu Manipulationen liegen hier bis dato nicht vor.

Von mehreren Landesüberwachungsbehörden wurden Strafanzeigen gestellt. In Italien, Deutschland und anderen EU-Ländern wird staatsanwaltlich ermittelt. Zur Zusammenführung der Informationen ist die Europäische Arzneimittelagentur EMA koordinierend tätig. Das BfArM appelliert an die Verbandsvertreter, darauf hinzuwirken, dass zwischen Originatoren und Parallelimporteuren auf dem Gebiet der Arzneimittelfälschungen im Interesse der Arzneimittelsicherheit enger zusammengearbeitet wird.

### **4.2. Biologische Arzneimittel: Identifizierbarkeit bei Nebenwirkungsmeldungen**

Das BfArM führt in das Thema „Identifizierbarkeit von biologischen Arzneimitteln bei Nebenwirkungsmeldungen“ ein. Das BMG betont, dass die Mitgliedsstaaten der EU nach Art. 102e) der RL 2001/83/EG die eindeutige Identifizierbarkeit von biologischen Arzneimitteln (Warenbezeichnung, Chargen-Nummer) sicherzustellen haben. Hintergrund ist die an die Mitgliedstaaten gerichtete Anfrage der Europäischen Kommission, wie die europäischen Vorgaben von den einzelnen Mitgliedstaaten umgesetzt worden sind und die Frage, ob die bisherigen, national getroffenen Regelungen ausreichend sind.

Verschiedene Möglichkeiten zwischen Appellen und gesetzlichen Vorgaben werden diskutiert. Als problematisch wird angesehen, dass die Personen oder Stellen, die dokumentieren, oftmals nicht mit den Meldenden identisch sind. Dies trifft besonders auch zu, wenn die Arzneimittel nicht unter der Therapiehoheit des Arztes verabreicht werden. Weiterhin ist zu bedenken, dass ein zusätzlicher Rechercheaufwand der Meldebereitschaft nicht förderlich sein wird.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte (AkdÄ) bietet an, im Deutschen Ärzteblatt über Hintergründe zu berichten und damit für das Thema zu sensibilisieren und das BfArM kündigt an, zusammen mit dem PEI in einer der nächsten Ausgaben des Bulletins zur Arzneimittelsicherheit darauf hinzuweisen, dass die Rückverfolgbarkeit diesbezüglicher Nebenwirkungsmeldungen zur Durchführung einer qualifizierten Risikobewertung erforderlich ist.

#### **4.3. Werbung für bedenkliche Arzneimittel, hier: Amygdalin**

Das BfArM macht darauf aufmerksam, dass Amygdalin-haltige Produkte, die aus bitteren Kernen von Aprikosen, Mandeln u.ä. gewonnen werden, mit Heilversprechen im Internet beworben werden. Sie sollen angeblich gegen Krebszellen wirken. Es gibt in DE keine Zulassung als Fertig-Arzneimittel. Die therapeutische Wirksamkeit wurde nicht nachgewiesen, während das BfArM den Wirkstoff als bedenklich im Sinne des § 5 AMG eingestuft hat. Um Aktivitäten der Landesüberwachungsbehörden zu ermöglichen, wird das BfArM für konkrete Produkte Stellungnahmen erarbeiten und sie den Landesbehörden zur Kenntnis geben.

#### **4.4. Datenbank zur Anwendungsbeobachtung (AWB)**

Das BfArM berichtet zum Stand der Vorbereitungen zur Schaffung eines elektronischen Portals zur Veröffentlichung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) und zum Anzeigen von freiwilligen oder angeordneten nicht-interventionellen Arzneimittelsicherheitsstudien (Post authorisation safety studies, PASS). Bei den Anwendungsbeobachtungen sind die Bundesoberbehörden (BOB) nach § 67 Abs. 6 AMG zur Veröffentlichung der Anzeigen verpflichtet. Es soll eine up-load-Funktion für Dokumente wie Studienprotokolle geben. In einer Bekanntmachung wird das BfArM Vorgaben zu Inhalten und Formaten veröffentlichen. Auch die nationale Anzeige von (genehmigten) PASS nach § 63 f) und g) soll über das elektronische Portal erfolgen. Zurzeit sind die Vorarbeiten zur Bekanntmachung und zum elektronischen Portal noch nicht abgeschlossen.

#### **4.5. Umgang mit RAS-Klasse-I-Meldungen aus USA und Kanada**

Das BfArM stößt das Thema der RAS-Klasse-I-Meldungen aus USA und Kanada an, weil es verpflichtet ist, diese Meldungen an den Gesamtverteiler der zuständigen Landesbehörden weiter zu geben, während häufig unklar ist, welchen Nutzen diese Meldungen für die Bundesländer haben. Das liegt daran, dass in der Regel keine Arzneimittelnamen, sondern nur Wirkstoffe angegeben sind. Ob der deutsche Markt betroffen ist, lässt sich anhand der Meldungen oft nicht feststellen. Vorschläge zur Strukturierung und besseren Verwertbarkeit der Meldungen sollen von den Länderbehörden erarbeitet und von den jeweiligen Vorsitzenden der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AATB) koordiniert werden.

### **5. Verschiedenes**

#### **5.1. Sachstand zu den EU-Empfehlungen hinsichtlich der Verschreibungspflicht von Ulipristalacetat (EllaOne)**

Der TOP ist im Rahmen des Vortrags zu den Notfallkontrazeptiva unter TOP 3.7. behandelt worden.

#### **5.2. Stand des Ersatzes von Phthalaten als Hilfsstoff in bestimmten Arzneimitteln**

Da in Deutschland keine Phthalat-haltigen Arzneimittel mehr vermarktet werden, wird der TOP nach entsprechenden kurzen Erläuterungen durch das BfArM geschlossen.

#### **5.3. Künftige Verschiebung/Verkürzung des TOP 2 zu Sachstandsberichten über eingegangene Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Medikationsfehler**

Bei der nächsten Routinesitzung sollen probeweise zu den Sachstandsberichten unter TOP 2 - ohne vorherigen Vortrag - nur diesbezügliche Fragen beantwortet und gegebenenfalls diskutiert werden, während die Daten den Teilnehmern wie bisher einige Tage vor der Sitzung per E-Mail zur Verfügung gestellt werden.

#### **5.4. Termin nächste Routinesitzung**

Als Termin für die nächste Routinesitzung wird nunmehr Dienstag, der 11. November 2014 festgelegt.

*Der Vorsitzende*