



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Johannes Bürger
Ysatfabrik GmbH
Herzog-Julius-Str. 83
38667 Bad Harzburg

ABTEILUNG Pharmakovigilanz

BEARBEITET VON

TEL

E-MAIL

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

TEL +49 (0)228 99 307-0

FAX +49 (0)228 99 307-5207

E-MAIL poststelle@bfarm.de

INTERNET www.bfarm.de

nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Bonn, 07. Februar 2017
GESCHZ 75.03-3822-V-17385-1466/17

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II, Anhörung

Bezug: - Unsere Hinweise auf tödlich verlaufende Medikationsfehler und Missbrauch,
Anhörung vom 30.11.2016
- Ihre Stellungnahme vom 30.12.2016
Arzneimittel: Colchysat Bürger, ENR: 0220782, Zul.Nr.: 6220782.00.00

Sehr geehrte Damen und Herren,

unter Bezugnahme auf die o.g. Korrespondenz teilen wir Ihnen folgendes mit:

Wir beabsichtigen, für das o.g. Arzneimittel auf der Grundlage von § 30 Abs.1 i.V.m. Abs.2 a und § 25 Abs.2 Nr.5 AMG zur Vermeidung von Medikationsfehlern und Missbrauch folgende Risikominimierungsmaßnahme in einem Stufenplanverfahren anzuordnen:

Die maximale Original-Packungsgröße wird auf 30 ml begrenzt.

Die Klinikpackung mit 1000 ml ist hiervon nicht berührt.

Begründung:

Die Maßnahme ist nach Bewertung aller vorliegenden Erkenntnisse erforderlich, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels aufrechtzuerhalten. Hieraus folgt im Umkehrschluss, dass ohne die erforderliche Änderung das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ist.

Die Begrenzung der Packungsgröße auf 30 ml ist zur Risikominimierung geeignet und erforderlich, um den vorliegenden Erkenntnissen zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Missbrauch im Zusammenhang mit der Einnahme von Colchysat Bürger Rechnung zu tragen.

Hierzu im Einzelnen:

Es handelt sich um einen Auszug aus frischen Herbstzeitlosenblüten (DEV: 1:15-25) 0,384 - 0,547 ml/ml Fertigarzneimittel, entsprechend 0,5 mg Gesamtalkaloiden/ml, berechnet als Colchicin; Auszugsmittel: Ethanol 96 % (V/V), der auf eine Gruppe hochwirksamer entzündungshemmender pflanzlicher Gesamtalkaloide aus *Colchicum autumnale* (Herbstzeitlose) berechnet als Colchicin standardisiert ist und im weiteren unter dem Begriff Colchicin subsummiert wird. Dieser wird – trotz zahlreicher toxischer Nebenwirkungen - im akuten Gichtanfall eingesetzt. Colchicin weist eine geringe therapeutische Breite auf. Eine Überdosierung ist daher unbedingt zu vermeiden. Die vorliegenden Informationen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen verdeutlichen die manifeste Gefahr der Überdosierung und der missbräuchlichen Anwendung mit Todesfolge von Colchysat Bürger. Zudem kann die Therapie einer Colchicinvergiftung nur symptomatisch erfolgen, da es kein spezielles Antidot gibt.

Nach der vom BfArM durchgeführten Überprüfung in der UAW-Datenbank wurden 102 Fallberichte für Colchicin-haltige Arzneimittel identifiziert. Davon sind mind. 15 Fälle im Zusammenhang mit einer Überdosierung gemeldet worden. In 10 Fällen endete die Einnahme des Arzneimittels tödlich. Insgesamt ist aus den dem BfArM vorliegenden UAW-Meldungen zu entnehmen, dass es sowohl zur Überschreitung der empfohlenen Einzel- und Maximaldosierung als auch der Anwendungsdauer gekommen ist. In einem im Jahr 2016 veröffentlichten Posterbeitrag des Giftinformationszentrums in Erfurt sind 38 Fälle der versehentlichen verlängerten Einnahme von Colchicin-haltigen Arzneimittel angegeben (vgl. Anlage 1).

Ein gut dokumentierter aktueller Fall betrifft eine Medikationsfehlermeldung zur akzidentellen Überdosierung mit einem Auszug aus frischen Herbstzeitlosenblüten (1:15-25) 0,384 - 0,547 ml/ml Fertigarzneimittel, entsprechend 0,5 mg Gesamtalkaloide/ml, berechnet als Colchicin; Auszugsmittel: Ethanol 96 % (V/V), Colchysat Bürger, 100 ml Tropflösung, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus dem Jahr 2016 (siehe Deutsches Ärzteblatt I Jg. 114 Heft 3 I 20. Januar 2017, vgl. Anlage 2).

Hier hatte ein Patient wegen Schmerzen im Fuß nachts um 3 Uhr Colchysat Bürger fehldosiert und etwa 50 ml Colchysat oral eingenommen. Zur Behandlung der Gichtanfälle hatte er eine 100 ml Flasche Colchysat-Lösung im Haus. 11-12 Stunden später erfolgte die Vorstellung in Notaufnahme und Aufnahme auf der Intensivstation. Der Giftnotruf wurde vergeblich eingeschaltet, da es kein Antidot gibt. Es erfolgte palliative Behandlung, Intubation und Analgosedierung. Unklar blieb zunächst, warum der Patient so viel eingenommen hat. Es gab keinerlei Hinweise auf eine suizidale Intoxikation oder Fremdverschulden. Nach Angaben des Patienten hat er während eines akuten Gichtanfalls den Deckel der 100 ml Flasche entfernt und eine unkontrollierte Menge genommen, etwa 50 ml. Er verstarb circa 50 Stunden nach der Einnahme von Colchysat Bürger.

Die Packungsgröße eines Arzneimittels soll, um therapiegerecht zu sein, einerseits nicht zu klein sein, um die Wirksamkeit des Arzneimittels - also die Erreichung des Therapieziels - nicht zu gefährden und andererseits auch nicht zu groß sein, damit eine bestimmungswidrige und übermäßige Anwendung des Arzneimittels mit der Folge einer Erhöhung der Arzneimittelrisiken vermieden wird.

In der Arzneimittelzulassung ist die Dosierung von Colchysat Bürger wie nachfolgend beschrieben festgelegt: Erwachsene nehmen zu Beginn der Behandlung 50 Tropfen (= 1 mg Colchicin), gefolgt von 1 bis 2 mal 25 Tropfen (= 0,5 bis 1 mg Colchicin) alle 1 – 2 Stunden bis zum Abklingen der Schmerzen; jedoch nur bis zu einer Höchstdosis von insgesamt $16 \times 25 = 400$ Tropfen (8 mg Colchicin) innerhalb von 24 Stunden. Ebenso darf die Gesamtdosis von $24 \times 25 = 600$ Tropfen (12 mg Colchicin) pro Gichtanfall nicht überschritten werden. Nach erfolgtem ersten Behandlungszyklus des Gichtanfalls ist aus Sicherheitsgründen schon jetzt keine Wiederholung innerhalb von 3 Tagen gestattet.

Vor dem Hintergrund der geschilderten Risiken der Überdosierung und missbräuchlichen Anwendung ist es dem Patienten bei fortbestehenden Beschwerden zuzumuten, eine weitere Konsultation eines Arztes vorzunehmen. Eine Folgeverschreibung einer weiteren 30 ml Packung Colchysat Bürger durch einen Arzt würde sowohl dem Therapiebedarf des Patienten als auch der gebotenen Risikominimierung entsprechen.

Eine missbräuchliche Anwendung in suizidaler Absicht kann nach unserer Einschätzung nicht sicher verhindert werden, eine Verringerung des Risikos der unabsichtlichen Fehlanwendung (Überdosierung) aufgrund geringerer Verfügbarkeit darf jedoch erwartet werden. Auch seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird die vom BfArM für erforderlich gehaltene Maßnahme, die Abgabemenge/Packungsgröße zur Vermeidung einer akzidentellen tödlichen Überdosierung zu reduzieren, unterstützt.

Im Übrigen stimmen wir Ihnen zu, Hinweise zur Anwendung der Senkrechttropfer i.S. einer Qualitätssicherung zur Dosierungsgenauigkeit in die zu ändernde Produktinformation mit aufzunehmen.

Sie erhalten hiermit im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme zu den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.

Wir bitten Sie bis zum 28.02.2017 um Ihre Stellungnahme unter Angabe o.a. Aktenzeichens.

Weiteres Vorgehen:

Sie können die angekündigte Anordnung vermeiden, wenn Sie aufgrund der oben mitgeteilten Informationen eigenverantwortlich zur Änderungen der Packungsgröße eine Variation beim BfArM einreichen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. C. Kayser

Anlagen:

- Anlage 1: Posterpräsentation_GIZ-Erfurt
- Anlage 2: Deutsches Ärzteblatt; Jg. 114; Heft 3; 20. Januar 2017