

Zu Flupirtin

Beim Arzneimittel Flupirtin gibt es seit der Zulassung bereits Hinweise auf eine leberschädliche Wirkung. Unabhängige Experten haben bereits vor Jahren auf das Risiko von Leberschäden durch Flupirtin hingewiesen. 2007 kam dieser Hinweis von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bereits damals waren mehrere Todesfälle aufgetreten, ein Drittel der gemeldeten Nebenwirkungen bezogen sich auf Lebererkrankungen. Warum wurden nicht spätestens zu diesem Zeitpunkt 2007 Maßnahmen ergriffen, zum Beispiel die Einschränkung der Anwendung und ein Warnhinweis auf erforderliche Kontrolle von Leberwerten?

Antwort BfArM:

Maßnahmen zur Einschränkung der Anwendung und Hinweise zur Kontrolle der Leberenzymwerte **sind** zu diesem Zeitpunkt bereits ergriffen worden.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen enthielten schon damals den Hinweis, dass es zu Transaminasenerhöhung und Hepatitis kommen kann. Störungen der Leberfunktion sind eine seit langem bekannte Nebenwirkung von Flupirtin. Ebenfalls ist seit 2007 eine Gegenanzeige für Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder Alkoholmissbrauch enthalten und ein Hinweis, bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Arzneimitteln, die ebenfalls über die Leber abgebaut werden, frühzeitig und regelmäßig Kontrollen der Leberenzymwerte durchzuführen: „Da Flupirtin überwiegend über die Leber metabolisiert wird (vgl. 5.), sind bei längerer Anwendung regelmäßige Kontrollen der Leberenzymwerte (Transaminasen) durchzuführen und deren Verlauf, insbesondere im Vergleich zu den Werten vor der Therapie, zu beobachten, um mögliche Leberschädigung möglichst frühzeitig zu erkennen.“.

Warum erfolgte nicht spätestens zu diesem Zeitpunkt eine neue Risikobewertung dieses Arzneimittels, um weitere Opfer von Leberschäden zu verhindern?

Antwort BfArM:

Die Risikobewertung dieses Arzneimittels stand auch im Jahr 2007 auf der Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse. Aus den vorliegenden Fallmeldungen unter Berücksichtigung der in den Produktinformationen genannten Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen ergab sich keine Änderung der Risikobewertung von Flupirtin. Die weit überwiegende Mehrheit der Fallberichte beschrieb Leberwerterhöhungen oder Hepatitis-Erkrankungen ohne das Auftreten von Leberversagen und Tod. Bei den wenigen Fallberichten über schwere Verläufe mit Leberversagen, Tod oder Lebertransplantation war aufgrund des Vorliegens weiterer Risikofaktoren (vorbestehende Lebererkrankungen, Einnahme von Arzneimitteln mit bekannter Lebertoxizität, Alkoholanamnese) keine verlässliche Kausalitätsbewertung möglich.

Bitte nennen Sie uns die Anzahl von Nebenwirkungen, die die Leber betreffen, seit der Zulassung (aufgeschlüsselt nach Lebererkrankungen, Leberversagen, Todesfälle, etc.)

Antwort BfArM:

Mit Stand 22. Oktober 2013 liegen 1044 Fallberichte zu Flupirtin in der Datenbank des BfArM über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vor. 378 dieser Fälle können dem Bereich

„Erkrankungen der Leber und Gallenerkrankungen“ zugeordnet werden. In 73 Fällen wird explizit eine Form des Leberversagens erwähnt. In 16 der 378 Fälle wird über einen tödlichen Ausgang berichtet und in 5 Fällen über eine Lebertransplantation.

Es handelt sich bei den Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Die Meldungen sind dem BfArM durch pharmazeutische Unternehmer, durch die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe, direkt durch niedergelassene oder in Krankenhäusern tätige Ärzte sowie durch sonstige Meldequellen, z.B. von Patienten, berichtet worden.

Es muss beachtet werden, dass es sich um UAW-Verdachtsfälle handelt, dass also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist. Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen darüber machen, wie häufig eine bestimmte UAW unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt, und auch vergleichende Angaben darüber, wie viel Mal häufiger eine bestimmte UAW bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen auftritt, sind anhand solcher Berichte nicht möglich. Diese Hinweise gelten entsprechend für die zu Lariam gestellte Frage nach Verdachtsfällen.

Im Rote Hand Brief heißt es: "Aus der Gesamtzahl aller Fallberichte endeten 24 tödlich..." (Bei Lebererkrankungen insgesamt, waren nur 4 Fallberichte außerhalb Deutschlands). Sie hatten uns gegenüber von 16 Todesfällen gesprochen. Wie erklärt sich diese Differenz zu 24 im Roten Hand Brief?

Antwort BfArM:

Die 24 Todesfälle aus dem Rote-Hand-Brief beziehen sich auf alle europäischen Fallmeldungen unter Flupirtin, also auch auf Fallmeldungen mit Reaktionen, die nicht die Leber betrafen. Ihre Anfrage bezog sich auf die "Anzahl von Nebenwirkungen, die die Leber betreffen". Entsprechend Ihrer Frage beziehen sich die in unserer Antwort genannten 16 Todesfälle nur auf Fallmeldungen mit Reaktionen aus dem Bereich Lebererkrankungen. Die Zahlen im Rote-Hand-Brief beziehen sich darüber hinaus auf Fallberichte in der europäischen Datenbank EudraVigilance der EMA und enthalten Meldungen aus allen EU-Mitgliedsstaaten. Die in unserer Antwort genannten Zahlen stammen, wie erläutert, aus der Datenbank des BfArM und enthalten daher nur die deutschen Meldungen. Die Zahlen der EMA enthalten Meldungen bis zum 03.04.2013, die Ihnen genannten Zahlen entsprechen dem Stand 22.10.2013.

Maßnahmen wurden erst im Jahr 2013 ergriffen. Was sagen Sie zur Kritik, dass durch das Abwarten Ihrer Behörde, einer nicht rechtzeitig vorgenommenen erneuten Risiko-Nutzen-Bewertung, Todesfälle und Leberschäden durch Flupirtin bei Patienten in Kauf genommen wurden? Wie rechtfertigen Sie das lange Abwarten und Nicht-Reagieren Ihrer Behörde?

Antwort BfArM:

Innerhalb der EU-Staaten, in denen Flupirtin zugelassen ist, war das BfArM die erste und zunächst einzige Behörde, die Maßnahmen ergriffen hat. Bereits im Jahr 2011 und 2012 hat das BfArM vor dem Hintergrund steigender Verdachtszahlen die pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen nationaler Verfahren und neuer Zulassungsverfahren aufgefordert, weitere Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Angaben zu Nebenwirkungen hinsichtlich Hepatotoxizität in die Produktinformationen aufzunehmen. Der Anstieg der Fallzahlen stand vermutlich im Zusammenhang mit der zunehmend häufigeren Verordnung von Flupirtin und der Zulassung neuer flupirtinhaltiger Arzneimittel seit 2011.

Weitere gut dokumentierte Fallberichte, neu veröffentlichte Studien und neue publizierte Fallberichte, z.T. mit sehr guter Dokumentation und histopathologischen Informationen aus den Jahren 2011 und 2012 machten dann eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich. Die daraus resultierenden Erkenntnisse ergaben die Notwendigkeit, weitere Gegenanzeigen aufzunehmen und den Anwendungsbereich weiter einzuschränken. Dies machte ein Risikobewertungsverfahren auf EU-Ebene nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG erforderlich, das am 28. Februar 2013 durch Deutschland beantragt wurde. Alle öffentlich zugänglichen Informationen und Dokumente zu diesem Verfahren finden Sie unter

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Flupirtine-containing_medicines/human_referral_prac_000019.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Die Anwendung von Flupirtin war nach der Zulassung auf 8 Tage beschränkt, damals gab es schon den Verdacht leberschädlicher Wirkungen, die Anwendung wurde dann 1989 auf mehrere Wochen erweitert und schließlich ab 2000 zur Langzeitbehandlung von chronischem Schmerz erlaubt. Laut Experten war dies der Fehler, da die Datenlage für die Langzeitanwendung dürftig war und das Risiko von Leberschäden schon bestand. Wie steht das BfArM zu diesem Vorwurf?

Antwort BfArM:

Ab 1989 wurde die Anwendungsdauer wie folgt formuliert:

„Dauer der Anwendung: Individuell bis zum Abklingen der Beschwerden, jedoch höchstens 4 Wochen, soweit nicht anders verordnet. Solange keine umfangreichere Erfahrung vorliegt, sind bei längerer Anwendung, beginnend am Anfang der 2. Behandlungswoche, regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme (Transaminasen) durchzuführen.“

Ab 2001 wurde die Anwendungsdauer dann wie folgt formuliert:

„Dauer der Anwendung: Die Anwendungsdauer wird individuell nach ärztlicher Verordnung festgelegt. Das Flupirtin überwiegend über die Leber metabolisiert wird, sind bei längerer Anwendung regelmäßige Kontrollen der Leberenzymwerte (Transaminasen) durchzuführen und deren Verlauf, insbesondere im Vergleich zu den Werten vor der Therapie, zu beobachten, um die sehr seltenen Fälle nichtobligater Lebertoxizität zu erkennen.“

Die Zustimmung zu den angezeigten Änderungen bzgl. der Anwendungsdauer erfolgte jeweils auf Grundlage des damaligen Erkenntnisstandes. Zu jeder Zeit bestand unabhängig von der Anwendungsdauer die Notwendigkeit zur Kontrolle der Leberenzymwerte durch den behandelnden Arzt.

Im Jahr 2013 stellt das BfArM fest, dass die Wirksamkeit von Flupirtin bei chronischem Schmerz "nur unzureichend belegt" sei. Über 20 Jahre nach der Zulassung. Wie kann das sein?

Antwort BfArM:

Im Rahmen des von Deutschland initiierten Verfahrens nach Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG wurde die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Flupirtin unter Einbeziehung auch der seinerzeit durchgeführten Studien anhand des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) überarbeitet. Dabei stellte der PRAC fest, dass die Indikation „chronische Schmerzen“ nur unzureichend belegt sei. Insbesondere wurde bemängelt, dass keine Wirksamkeitsstudien über eine Anwendungsdauer von > 8 Wochen vorgelegt wurden.

Zu Lariam:

Das Medikament kann neuropsychiatrische Störungen auslösen, bis hin zu selbstgefährdendem Verhalten und Selbstmord. Wie viele Fälle von verübten und versuchten Selbstmorden unter Lariam wurden national an Ihre Behörde und weltweit gemeldet?

Antwort BfArM:

Dem BfArM wurden insgesamt 41 Fälle gemeldet, davon 14 Fälle mit tödlichem Verlauf.

Der Hersteller Roche hat bis 2012 in seinem Beipackzettel zum Suizid-Risiko behauptet, dass "kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen wurde". Ferner sprach man von „seltenen Fällen“. Im neuen Beipackzettel findet sich diese Passage nicht mehr, wird der Zusammenhang nicht mehr bestritten. Wie erklärt das BfArM diese plötzliche gravierende Änderung in der Produktinformation?

Antwort BfArM:

Diese Klarstellung ist das Ergebnis der Überwachungstätigkeit des BfArM. Das BfArM bewertet im Rahmen seiner Zuständigkeit als EU-Referenzbehörde die periodischen Sicherheitsberichte (PSURs) der Hersteller von Mefloquin-haltigen Arzneimitteln (inkl. Lariam). Dabei hat das BfArM Unstimmigkeiten in der von Roche durchgeführten Kausalitätsbewertung von Nebenwirkungsberichten bezüglich Suizid, Suizidversuch, suizidalem Verhalten und Suizidgedanken festgestellt. Das BfArM hat deshalb eine erneute Bewertung sämtlicher Berichtsfälle angefordert. Diesen am 22.06.2012 von Roche übermittelten Bewertungsbericht (Drug safety report) hat das BfArM analysiert und in allen Fällen eine Beurteilung des Kausalzusammenhangs durchgeführt. Im Zuge dieser Bewertung kam das BfArM durch Anlegen der international etablierten WHO-Kausalitätsbewertungskriterien im Gegensatz zu Roche (Bradford-Hill-Kriterien) zu einer anderen Einschätzung des kausalen Zusammenhangs der Nebenwirkungsberichte. Als Konsequenz ordnete das BfArM eine Anpassung der informativen Texte entsprechend den Nebenwirkungsberichten und im Einklang mit der entsprechenden, europäischen „SmPC Guideline“

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

einschließlich der Einführung eines „Boxed Warnings“ an.

Gemäß dieser Guideline sollen im Abschnitt Nebenwirkungen keine Angaben zu einer fraglichen Kausalität enthalten sein („Statements on lack of proof of causal association should not be included.“) Die EU-Mitgliedsländer wurden hierüber vom BfArM informiert und auch der Drug-Safety-Report an diese versandt. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkung kann nach aktueller Bewertung und Berechnung nicht exakt bestimmt werden und wird daher nun korrekt mit „not known“ angegeben.

Wann wurden die Unstimmigkeiten bei der Kausalitätsbewertung von Roche von Ihnen entdeckt? (Der vom BfArM angeforderte Bericht erfolgte 22.6.2012, das heißt wann wurden die Unstimmigkeiten davor entdeckt?)

Antwort BfArM:

Die Unstimmigkeiten in der von Roche durchgeführten Kausalitätsbewertung von Nebenwirkungsberichten hat das BfArM im Rahmen der Bearbeitung der periodischen Sicherheitsberichte in der Zeitlage April/Mai 2012 festgestellt. Das BfArM hat Roche daraufhin am 10.05.2012 zu einer erneuten Bewertung sämtlicher Berichtsfälle aufgefordert. Dieser Bewertungsbericht ist dem BfArM am 22.06.2012 von Roche übermittelt worden.

Seit der Zulassung gab es weltweit schon Fälle von Selbstmorden, die den Behörden gemeldet wurden. Warum wurden die Anwender von Lariam auf dieses Risiko, das Ihnen bekannt war, nicht bereits viel früher explizit hingewiesen?

Antwort BfArM:

Auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurde bereits seit der Zulassung von Lariam 1987 in den Produktinformationen hingewiesen. 1991 wurde die Produktinformation um risikominimierende Maßnahmen ergänzt. So enthielt die Fachinformation von 1991 neben einer Kontraindikation („Patienten mit Krampfanfällen oder psychiatrischen Störungen in der Anamnese sollen nicht mit Lariam behandelt werden“) auch einen Hinweis zum Absetzen im Falle von bestimmten Frühsymptomen („Beim Auftreten von psychischen Veränderungen während der vorbeugenden Einnahme (wie z.B. Angst, Depression, Unruhe, Verwirrung) ist Lariam abzusetzen, da diese auch Frühsymptome schwererer psychischer Störungen sein können.“). Seit Mai 2000 wurden Ärzte sowie auch Patienten explizit in Fach- und Gebrauchsinformation auf das Risiko von Suiziden hingewiesen: Nebenwirkung: „Es wurde über seltene Fälle von Suizidalität berichtet; eine ursächliche Beziehung zur Verabreichung des Arzneimittels konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.“

Vor den jüngsten Ergänzungen wurden die bereits bestehenden Hinweise 2003 durch Warnhinweise ergänzt. Diese wurden im Jahr 2007 unter 4.4 zusammengefasst:

Fachinformation: 2003

5. Gegenanzeigen

Falls während der prophylaktischen Anwendung von Lariam psychische Veränderungen wie akute Angst, Depressionen, Unruhe oder Verwirrtheit auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und durch ein anderes prophylaktisches Mittel zu ersetzen (siehe auch Abschnitt „Warnhinweise“)

8. Warnhinweise

Mefloquin kann bei einer Anzahl von Patienten psychiatrische Symptome hervorrufen, angefangen mit Angstzuständen über Paranoia und Depression bis hin zu Halluzinationen und psychotischem Verhalten. In Einzelfällen wurde berichtet, dass diese Symptome noch lange nach Absetzen des Arzneimittels weiter angehalten haben. Es wurde auch von seltenen Fällen von suizidalen Neigungen und Suizid berichtet, wobei allerdings kein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nachgewiesen wurde.

Um das Risiko dieser Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, darf Mefloquin nicht bei Patienten mit aktiven Depressionen, kürzlich durchlittenen Depressionen, generalisierten Angstzuständen, Schizophrenie oder anderen schweren psychiatrischen Störungen zur Prophylaxe verabreicht werden. Mefloquin muss bei Patienten, die in jüngerer Vergangenheit an Depressionen gelitten haben, mit Vorsicht angewandt werden.

Bei Auftreten psychischer Symptome wie akuten Angstzuständen, Depressionen, Unruhe oder Verwirrungszuständen bei prophylaktischer Anwendung von Lariam, könnten diese als prodromal angesehen werden. In diesem Fall ist das Arzneimittel abzusetzen und durch eine alternative Medikation zu ersetzen.

Fachinformation: 2007

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls während der prophylaktischen Anwendung von Lariam psychische Veränderungen wie akute Angst, Depressionen, Unruhe oder Verwirrtheit auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen und durch ein anderes prophylaktisches Mittel zu ersetzen.

Mefloquin kann bei einer Anzahl von Patienten psychiatrische Symptome hervorrufen, angefangen mit Angstzuständen über Paranoia und Depression bis hin zu Halluzinationen und psychotischem

Verhalten. In Einzelfällen wurde berichtet, dass diese Symptome noch lange nach Absetzen des Arzneimittels weiter angehalten haben. Es wurde auch von seltenen Fällen von suizidalen Neigungen und Suizid berichtet, wobei allerdings kein Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels nachgewiesen wurde.

Um das Risiko dieser Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten, darf Mefloquin nicht bei Patienten mit aktiven Depressionen, kürzlich durchlittenen Depressionen, generalisierten Angstzuständen, Schizophrenie oder anderen schweren psychiatrischen Störungen zur Prophylaxe verabreicht werden. Mefloquin muss bei Patienten, die in jüngerer Vergangenheit an Depressionen gelitten haben, mit Vorsicht angewandt werden.

Bei Auftreten psychischer Symptome wie akuten Angstzuständen, Depressionen, Unruhe oder Verwirrungszuständen bei prophylaktischer Anwendung von Lariam, könnten diese als prodromal angesehen werden. In diesem Fall ist das Arzneimittel abzusetzen und durch eine alternative Medikation zu ersetzen.

Nach einer Inspektion der britischen Behörde MHRA bei Roche wurden Berichtsmängel im "safety report system" des Konzerns entdeckt, das heißt, Roche hatte ca. 80.000 Meldungen über Nebenwirkungen offenbar nicht weitergegeben und wurde dafür von der EMA gerügt. Nach Auskunft der europäischen Zulassungsbehörde war auch Lariam von den Berichtsmängeln betroffen. Hat die Änderung des deutschen Beipackzettels damit zu tun?

Antwort BfArM:

Die Änderungen der deutschen Produktinformation inkl. der Packungsbeilage (Beipackzettel) erfolgten allein auf Initiative des BfArM und standen nicht im Zusammenhang mit der Inspektion bzw. den aufgedeckten Mängeln. Für Lariam ergab sich aus den Inspektionsergebnissen bislang kein über die neuen Vorgaben des BfArM hinaus gehender Korrekturbedarf.

Seit vielen Jahren häufen sich bei Lariam psychiatrische Nebenwirkungen. Trotzdem gab es bis 2013 keinen Roten Hand Brief von Roche, der vor diesen Risiken besonders warnt, auch die Produktinformation enthielt keine besonderen Warnhinweise in dieser Hinsicht. Erst 2013 erfolgte dies. Wie rechtfertigen Sie dieses späte Reagieren vor dem Hintergrund, dass Tausende deutscher Soldaten Lariam als Prophylaxe während des Kriegseinsatzes erhielten?

Antwort BfArM:

Die Versendung eines Rote-Hand-Briefes erfolgt bei Änderungen der Zulassung, die die Verschreibungspraxis von Ärzten beeinflussen, wie zum Beispiel die Aufnahme neuer Kontraindikationen. Mit dem aktuellen Rote-Hand-Brief werden Ärzte auf eine neue Kontraindikation hingewiesen. Zusätzlich werden sie darüber informiert, dass sie künftig vor einer Verordnung von Lariam zur Malaria-Prophylaxe anhand einer Checkliste feststellen müssen, ob Lariam für den individuellen Patienten das geeignete Arzneimittel ist.

Außerdem sollen Ärzte jedem Patienten einen Patientenpass aushändigen, durch den er vor der ersten Einnahme sowie im Fall möglicher Nebenwirkungen im Reiseland wichtige Informationen erhält.

Auch diese zusätzlichen Maßnahmen werden auf Initiative des BfArM eingeführt.

Seit 1987 sind Ärzte und Patienten über das Auftreten von neuropsychiatrischen Störungen durch die Fach- und Gebrauchsinformation informiert worden und 2003 wurde der bereits vorhandene Hinweis zum Absetzen im Falle von psychiatrischen Symptomen als expliziter umfangreicher Warnhinweis umformuliert. Zu den Ergänzungen der Fachinformation wird auch auf die Antworten zu Fragen 2 und 3 verwiesen.

Die Arzneimittelverordnung für Soldaten liegt ausschließlich in der Verantwortung der Bundeswehr.

Kritiker werfen der Behörde vor, nach dem frühen Auftreten von ersten Häufungen psychiatrischer Nebenwirkungen keine erneute Risikobewertung vorgenommen zu haben. Was sagen Sie dazu?

Antwort BfArM:

Alle zugelassenen Arzneimittel und somit auch Mefloquin-haltige Arzneimittel unterliegen in der EU einer ständigen Überwachung. Mit jeder beabsichtigten Aufnahme eines neu bekannt gewordenen Risikos in die Produktinformationen erfolgt auch eine Bewertung des Verhältnisses von Nutzen und Risiken des jeweiligen Arzneimittels. Diese Bewertung durch das BfArM betraf auch Lariam und führte dazu, dass die Produktinformationen um zusätzliche Angaben zum Risiko von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen und Angaben zur Risikominimierung ergänzt wurden (siehe Antwort zu Frage 3).

Des Weiteren werden alle Meldungen über Nebenwirkungen auf neue Risikosignale untersucht. Sollten nach Einschätzung des BfArM solche neuen Erkenntnisse zu Risiken vorliegen, werden diese (wie gerade kürzlich erfolgt) über festgelegte Kommunikationswege an den für die Signaldetektion bei dem betroffenen Arzneimittel federführenden Mitgliedstaat, die EMA und den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) sowie an alle anderen Mitgliedstaaten kommuniziert:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2013/10/WC500151765.pdf

New signals detected from other sources (07 October 2013)

4.2.1. Mefloquine (NAP)

Signal of possibly permanent neurologic (vestibular) side effects

Nach Veröffentlichung durch die FDA bezüglich permanenter vestibulärer Schäden (29.07.2013) forderte das BfArM den zugrundeliegenden vertraulichen FDA-Bewertungsbericht an und führte ein Peer-Review durch. Anschließend wurde vom BfArM in Anlehnung an diesen Bewertungsbericht ein Signal bezüglich permanenter vestibulärer Schäden in den PRAC eingebracht.

Im Zuge des unter 2) benannten Bewertungsverfahrens konnte das BfArM die Behörden der übrigen europäischen Mitgliedstaaten von seiner Einschätzung überzeugen, dass neben weiteren Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation zusätzliche risikominimierende Maßnahmen (Schulungsmaterial nebst einer Checkliste für die Ärzte, Patientenpass (soll künftig jeder Packung beiliegen) sowie die Versendung eines DHPC (Rote-Hand-Briefes)) notwendig sind.

Die beschlossenen risikominimierenden Maßnahmen sollen gewährleisten, dass Ärzte sowohl die neuen, aber auch die schon seit Zulassung bestehenden Kontraindikationen/Warnhinweise in ihrer Verschreibungspraxis ausreichend beachten.

Von Patientenanwälten und Experten wird kritisiert, dass Ihre Behörde wenig transparent ist, gerade in Sachen Arzneimittelsicherheit. So müssen Betroffene von Arzneimittelschäden vor Gericht ziehen, um Akteneinsicht in die Unterlagen bei Ihnen zu erhalten. Warum wird hier der Zugang zu Akten erschwert, der Gerichtsweg eingeschlagen? Warum erfolgt hier nicht volle Transparenz in Bezug auf Nebenwirkungen, Zulassungsstudien und andere wichtige Informationen?

Antwort BfArM:

Es hat bisher ein Akteneinsichtsbegehren zu Lariam gegeben. In diesem Verfahren wurde an zwei Terminen umfassend Einsicht in alle Akten betreffend die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des

Arzneimittels (klinische und pharmakologisch-toxikologische Studien und Bewertungen etc.) genommen. Zudem konnten alle diesbezüglichen Schreiben zwischen dem BfArM und dem pharmazeutischen Unternehmen, alle Änderungen (§ 29 AMG) und Verlängerungen (§ 31 AMG) sowie die periodischen Sicherheitsberichte (PSURs) und die Inhalte der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM eingesehen werden. Die Nebenwirkungsdatenbank ist im Übrigen auch öffentlich zugänglich unter:

<http://nebenwirkung.bfarm.de>

Aufgrund der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen zum Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen und Datenschutzvorgaben müssen Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität, wie z.B. die genaue mengenmäßige Zusammensetzung des Arzneimittels oder die exakten Herstellungsgänge sowie personenbezogene Daten entfernt werden. In diesem Verfahren sind bisher insgesamt 178 Schreiben zwischen den Parteien ausgetauscht worden, davon zwischen der Antragstellerin und dem BfArM direkt 73.

Dieses Verfahren wurde vom Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit geprüft und nicht beanstandet.

Wer legt fest, was Pharmafirmen als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis bei Akteneinsicht deklarieren können?

Antwort BfArM:

Das BfArM nimmt die Einstufung von Informationen als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis anhand der gesetzlichen Bestimmungen (§ 6 Informationsfreiheitsgesetz) vor und nimmt dabei ausdrücklich die Interessen der anfragenden Bürger und Patienten in den Blick.

Pharmazeutische Unternehmen haben auf diese Einstufung keinen Einfluss. Sie dürfen sich lediglich im Rahmen des gesetzlich vorgeschriebenen Anhörungsverfahrens dazu äußern. Einwände der Pharmaunternehmen gegen die Einstufung des BfArM weist das BfArM regelmäßig zurück.