

Herzlich Willkommen!

Pharmakovigilanz – Was geschieht mit Ihren Spontanberichten?

**Gemeinsame Fortbildungs- und
Informationsveranstaltung
von AkdÄ und AMK**

Dr. phil. nat. M. Ganso

Berlin, 11.Juli 2015

Interessenkonflikte

- Referent für Pharmakovigilanz und Arzneimittelinformation bei der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Mitglied der European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) und International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
- ehrenamtlicher Koordinator des Mother-Child-Healthcare-Projektes Calcutta Rescue Deutschland e.V.

Signal I: Humira®(Adalimumab); Fehlfunktion des Pens (62 Berichte¹, 27 Muster)



Phänomenologie:

- Die Lösung lief aus/daneben, wurde frühzeitig freigesetzt oder sie lief über die Haut.
 - Der Pen löste nicht aus.
 - Die Injektion war nicht spürbar – ein „typisches“ Brennen während der Injektion fehlte.
- Untersuchung 6 geeigneter Pens im Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V. (ZL)

Schwerpunkt des Signals: Verunsicherung der Patienten: War die Injektion erfolgreich?; 18 Importe(!)

Signalanalyse: mögliche Ursachen

- 06/12 abgebrochene Häkchen zur Arretierung der Spritze
- 07/12 Schutzmanschette vorzeitig ausgefahren
- 02/13 verlegtes Lumen der Kanüle (Kristalle)
- 05/14: Lösung wurde nicht abgegeben, Spritze war gefüllt



Humira®: 400.000 Pens¹, Trend↑

Patienten-Risiko: Fehleinschätzung des Injektionsvorgangs, unbehandelter Patient

Humira[®]: Risikominimierung

- 06/12 PU: Studie zur Verbesserung der Handhabung
- 11/13 Diskussion des Signals durch den PRAC
„missed dose due to malfunction of the pre-filled pen device“

04/14 Empfehlungen des PRAC:

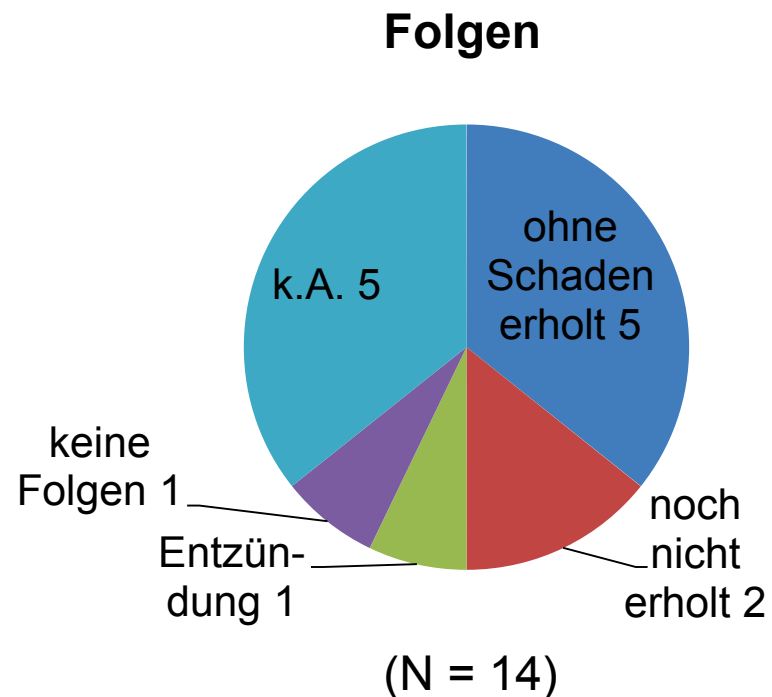
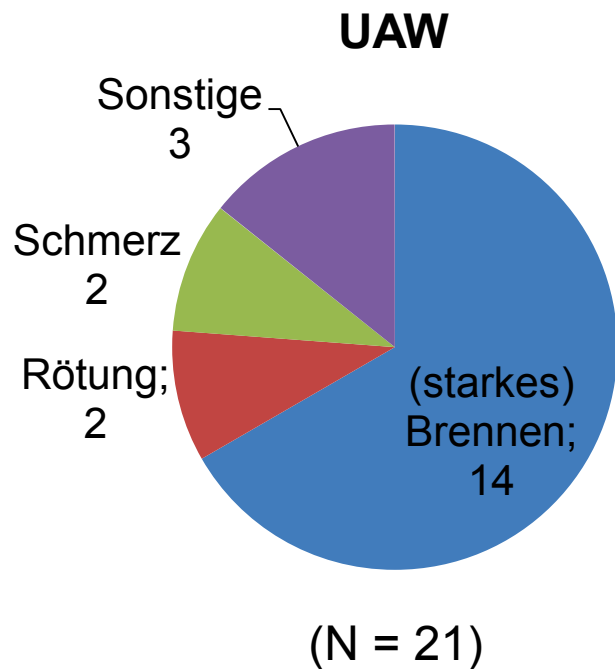
- Änderung der Gebrauchsinformation bis 06/14
 - Aufklärung der Patienten über die Bedeutung des gelben Indikators
 - Beantwortung weiterer Fragen
 - Vorgehen zum Austausch fehlerhafter Pens
 - Kommunikation an Patienten und Ärzte
 - Details bezüglich der Ursachenforschung defekter Pens
 - nächster PSUR: 12/16
- ...Zustimmung des CHMP zwei Wochen später

Humira®: Information der Heilberufe?

- PRAC: keine (direkte) Information der Heilberufe
- **AMK-Nachricht** im Juli 2014 (DAPI e.V., ZL e.V.)¹
 - Fehlerbild, Funktionsweise und korrekte Anwendung
 - Diskussion mögl. Ursachen
 - Interpretation der gelben Markierung im Sichtfenster
 - Aufruf zum Melden

Signal II: Xalatan® (Latanoprost) - neue Galenik, die ersten 14 Berichtsbögen

- 13 Apotheken, 3 Import-Arzneimittel



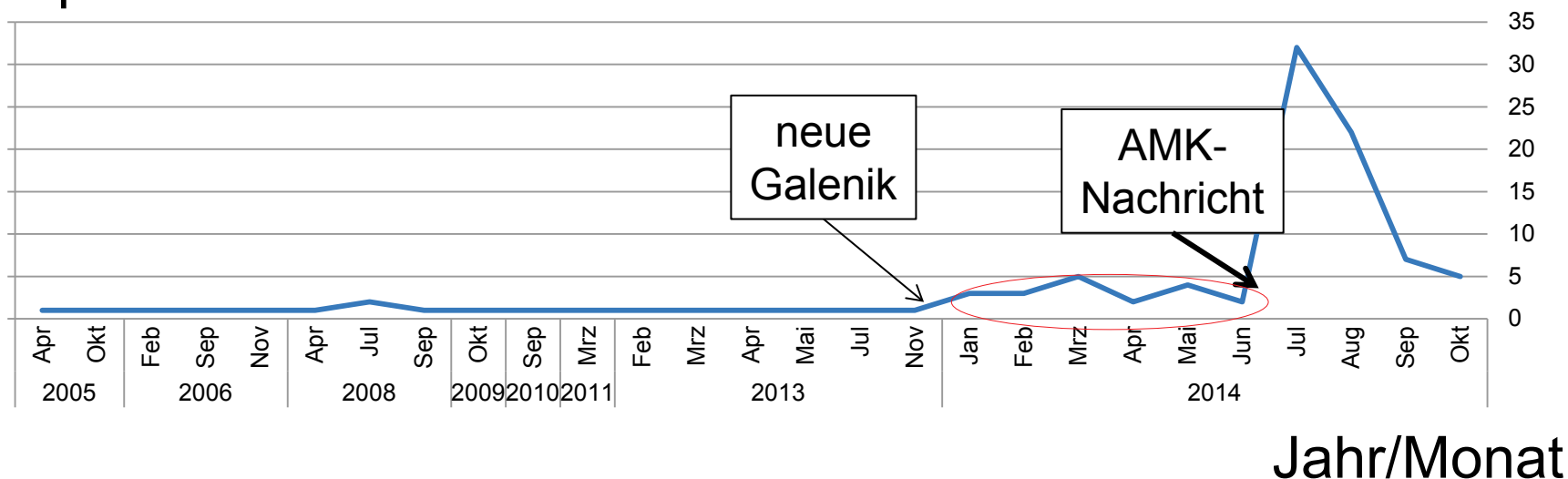
Re-Exposition: 7 x positiv → Kausalität wahrscheinlich
Risiko: Therapietreue ↓, Nutzen/Risiko-Verhältnis ↓

Xalatan®: zeitlicher Verlauf

EU-Zulassung, gegenseitig anerkannt

28,5 Mio. DDD² (317.000 N3 Pack.), Trend↓

Anzahl AMK-
Spontanberichte¹



PRAC - Sitzung vom 4. - 7. Mai 2015

Beschlussfassung

2. Latanoprost (Xalatan) – Vermehrte Berichte von Augenerkrankungen, insbesondere Augenreizungen, nach Änderung der Formulierung (EPITT-Nr. 18068)

Nach Prüfung der verfügbaren Evidenz aus spontanen Meldungen, EudraVigilance und der Literatur gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass Patienten, die Xalatan erhalten, auf die Wichtigkeit hingewiesen werden sollten, ärztlichen Rat aufzusuchen, wenn sie eine übermäßige Augenreizung bei sich feststellen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xalatan (Latanoprost) sollte daher innerhalb von 2 Monaten eine Änderung zur Aktualisierung der Packungsbeilage wie unten beschrieben einreichen (neuer Text unterstrichen).

Abschnitt 4:

- Augenreizung (ein brennendes, sandiges, juckendes oder stechendes Gefühl oder das Gefühl eines Fremdkörpers im Auge).

Wenn bei Ihnen eine Augenreizung auftritt, die so schwer ist, dass Ihr Auge übermäßig trânt, oder Sie in Erwägung ziehen lässt, das Arzneimittel abzusetzen, sprechen Sie unverzüglich (innerhalb einer Woche) mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Ihre Behandlung muss eventuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass Sie weiterhin eine für Ihre Erkrankung angemessene Behandlung erhalten.

Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiterhin Ereignisse von Augenreizung überwachen und im Zuge des nächsten PSURs aktualisierte Daten vorlegen. Es sollte ein zielgerichteter Fragebogen eingeführt werden, um die aus künftigen Fällen erhaltenen Informationen zu maximieren.

Zeitlicher Verlauf:

➤ Rückantwort des PU auf Fragen des PRAC zum 8.11.14

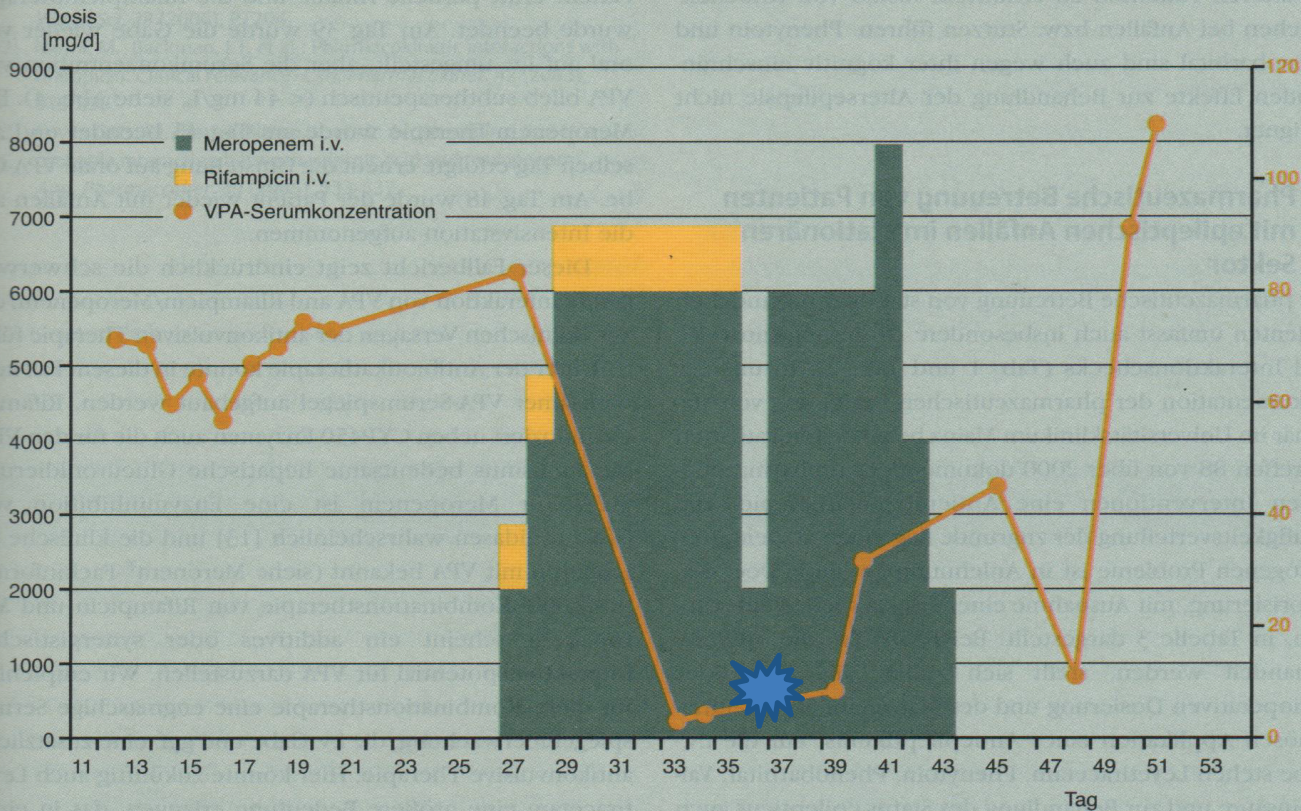
➤ Diskussion der Antworten des PU auf der PRAC-Sitzung vom 6.-9. 01.15

Xalatan[®]: Fazit

- aktuelle Information der Apotheken durch **AMK-Nachricht**¹:
 - Art und Schwere der UAW, Erläuterung der Ursachen, Aufruf zum Melden
- Meldung bekannter, (sehr) häufiger UAW
- Identifikation eines pH-Wert-Unterschiedes von 0,7 mittels Spontanmeldesystem
- valide Signale durch Meldungen aus Apotheken und deren Aufbereitung durch die Kommission

Signal III: Interaktion Meropenem/ Valproinsäure (2005 gemeldet)

ABB. 3 FALLBEISPIEL (II)



Die i.v. applizierte Dosis von Meropenem und Rifampicin in mg pro Tag. Die gemessene VPA-Serumkonzentration (mg/L, rechte Ordinate) ist als Linie dargestellt.

- 70 jähriger Patient
- ICB
- Kraniotomie
- Tag 11:
Status epilepticus
- Tag 27:
Hirnabzess
- Tag 36
erneute Krampf-
anfälle

Perspektive des Melders

Sachverhalt dem Beobachter unbekannt (Irre ich mich?)

Kausalität = Wahrscheinlichkeit, Mechanismus unklar

Multiple Meldewege
(Wo bewirke ich am meisten?)

AMK, AkdÄ, BfArM, PEI...
Poster/case report (Literatur)

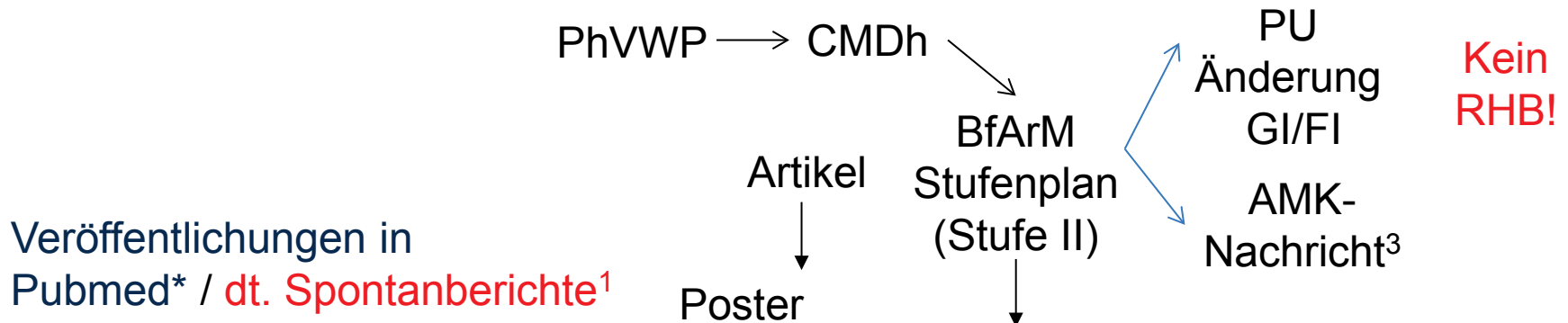
Pharmazeutisches Problem,
Medizinisches Problem
(praktische Zusammenarbeit?)

Interdisziplinäre Abklärung ideal

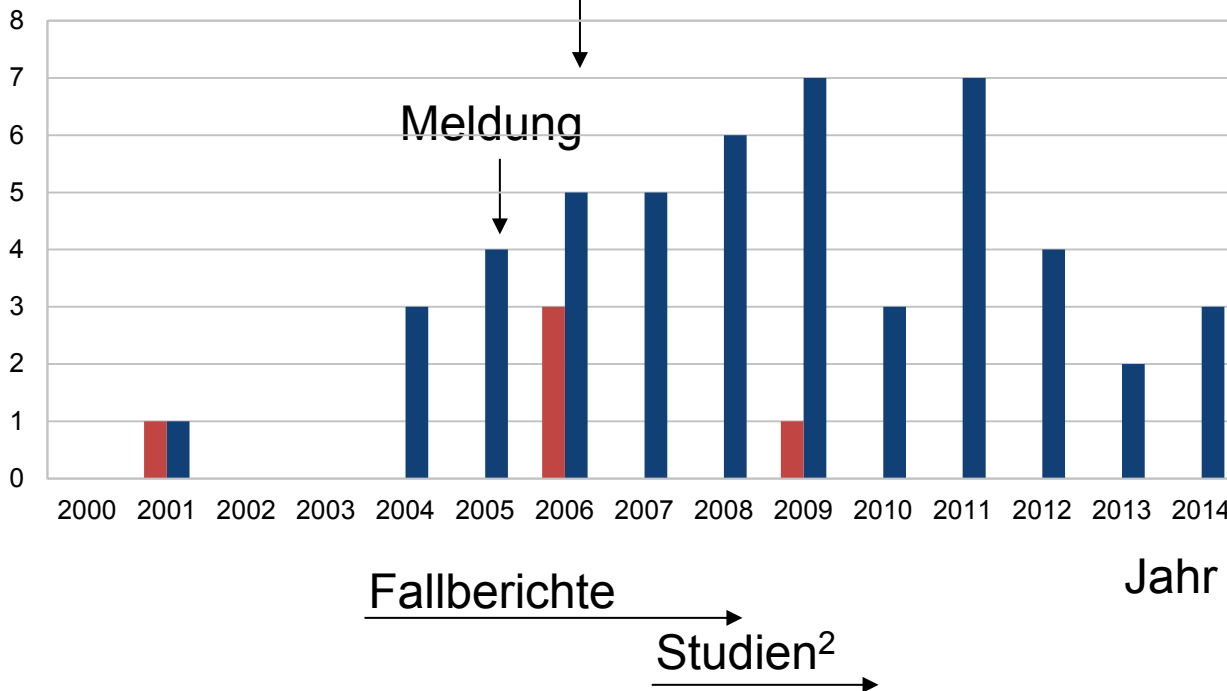
Rückmeldung an Heilberufe
(Wieso passiert nichts?)

Evidenz vs. Willkür; Änderungs-
anzeige (ÄA), stille Rückrufe...

Kenntnisstand / Zeitlicher Verlauf



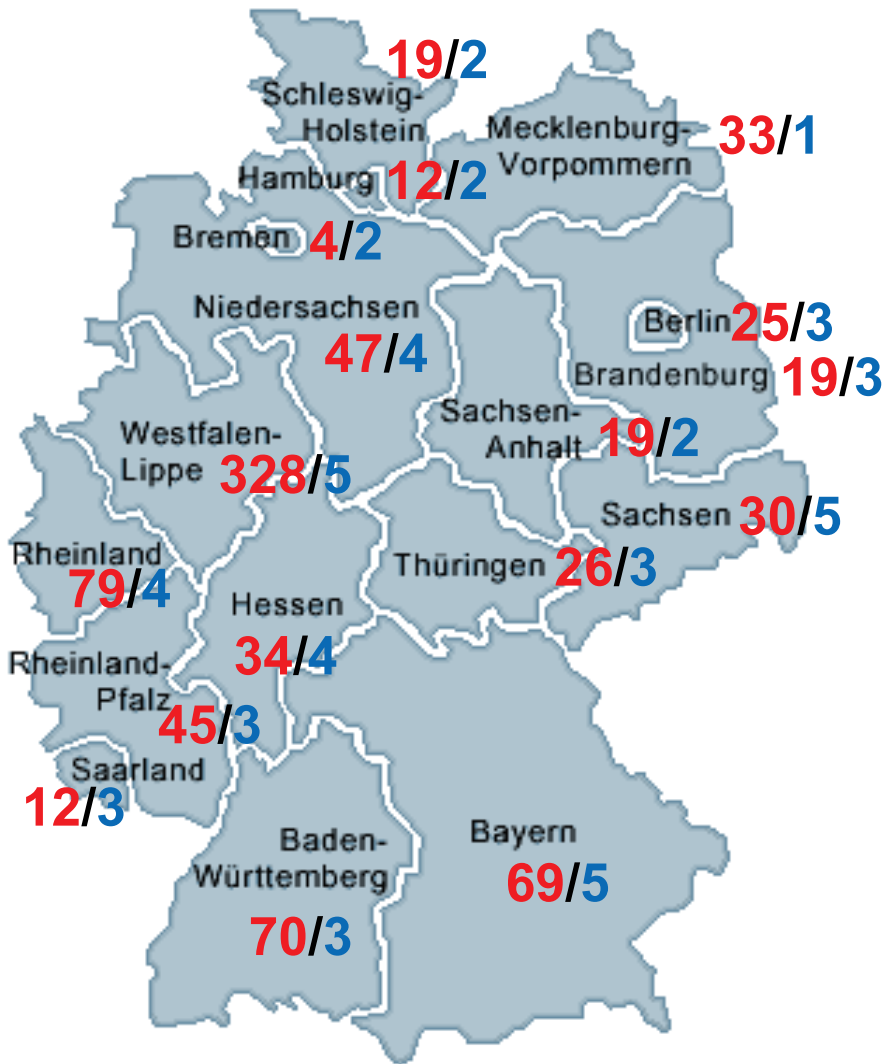
Veröffentlichungen in
Pubmed* / dt. Spontanberichte¹



* ("meropenem") AND ("valproic")¹ Konvulsionen (SMQ) 17 Fälle (5 Interaktion) (1995-2014)

² Ann Pharmacother. 2007 41(7): 1130-6; ³ AMK-Nachricht; Pharm. Ztg. 2010 (25) 103

Nicht-spontane Pharmakovigilanz - Referenzapotheken der AMK



öffentlichen
Referenzapotheken (n=871),
Krankenhaus-
Referenzapotheken (n= 54)¹



Umfragen zum Missbrauch und
Abhängigkeit²...

Vielen Dank !

**Arzneimittelkommission der
Deutschen Apotheker (AMK)**

amk@arzneimittelkommission.de

**RSS-Feeds zu AMK-Nachrichten und
Berichtsbögen unter:
www.arzneimittelkommission.de**