

BUNDESGESUNDHEITSAMT

Ergebnisniederschrift

der 124. Sitzung

der nach § 25 Abs. 6 AMG zu hörenden Kommission für den human-
medizinischen Bereich mit Ausnahme der besonderen Therapierich-
tungen - Kommission A

am 21. August 1989

Tagungsort: 1000 Berlin 65
Seestraße 10
Institut für Arzneimittel
des Bundesgesundheitsamtes

Anwesende: siehe Anwesenheitsliste
(Anlage 2)

eröffnet um 10.15 Uhr die 124. Sitzung der Kommission und begrüßt die Teilnehmer. Zur Sitzung ist rechtzeitig und ordnungsgemäß eingeladen worden. 18 stimmberechtigte Kommissionsmitglieder sind anwesend.

TOP 1 Ergebnisniederschrift der 123. Sitzung vom 26.06.1989

Die Ergebnisniederschrift wird ohne Änderung verabschiedet.

TOP 2 Berichte und Anfragen

TOP 2.1 Festlegung der Berichterstatter für die 125. Sitzung der Kommission am 25.09.1989

Die Berichterstatter der Kommission werden festgelegt.

Weitere Berichte und Anfragen:

bittet um einen erneuten Sachstandsbericht zu dem Präparat

bittet um eine Änderung der Ergebnisniederschrift der Sitzung vom 22. Mai 1989. Nach Rücksprache mit sei er nunmehr sicher, daß dem Amt die schriftlich fixierten Ergebnisse einer von ihm geleiteten Arbeitsgruppe zugegangen seien. Er erwarte jetzt eine schriftliche Stellungnahme der Juristen des Amtes zu den Vorschlägen bezüglich einer Einbeziehung der Kommission in Zulassungsverfahren neuer Indikationen für bekannte Stoffe.

(Anm. BGA: Die Ergebnisniederschrift vom 22. Mai 1989 wird wie folgt geändert: Auf der S. 16 wird der letzte Satz in dem eingeklammerten Absatz gestrichen.)

TOP 3.8 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nrn. [REDACTED])

[REDACTED] erinnert daran, daß die Kommission im Januar 1985 bereits über diesen Zulassungsantrag diskutiert habe. Die Kommission habe in Übereinstimmung mit dem Amt für die Versagung der Zulassung votiert, da weder die Wirksamkeit noch die Unbedenklichkeit des Präparates durch die vorgelegten Daten belegt werden konnte. Gegen den Versagungsbescheid habe der Antragsteller Widerspruch erhoben und diesen im Juni 1988 begründet. Bis Mitte 1989 seien beständig weitere klinische Unterlagen nachgeschoben worden. Das Präparat sei mittlerweile in vielen Ländern zugelassen.

[REDACTED] liefert einen Überblick über das nunmehr vorliegende Datenmaterial zur Klinik. Da die angewandten Beurteilungsmethoden zumeist dem heutigen Wissensstand entsprächen, könne man davon ausgehen, daß das Präparat zur Behandlung von mittelschweren und schweren depressiven Syndromen bei ambulanten und stationären Patienten geeignet sei. Es habe sich ebenso in der Langzeittherapie von depressiven Syndromen als geeignet erwiesen. Vergleichsstudien mit den üblichen Standardantidepressiva hätten ergeben, daß [REDACTED] diesen bezüglich der Wirksamkeit nicht überlegen sei. Demgegenüber gebe es eine Reihe von ungeklärten sicherheitspharmakologischen Befunden.

[REDACTED] geht ausführlich auf das Nebenwirkungsprofil der Substanz ein. Besorgniserregend seien die unter der Therapie aufgetretenen Todesfälle. In einigen dieser Fälle könne ein kausaler Zusammenhang mit der [REDACTED]-Therapie nicht ausgeschlossen werden. Das Amt wolle daher die Zulassung an Auflagen binden. Nach dem Dafürhalten des Amtes solle [REDACTED] derzeit nur dann zur Anwendung kommen, wenn die Behandlung mit anderen Antidepressiva erfolglos geblieben sei und wenn keine Sedierung zu Beginn der Behandlung notwendig sei. Diese Auflage finde ihre Begründung auch darin, daß nur geringe Erfahrungen an depressiven Patienten aus dem europäischen Raum vorlägen. Das Amt beabsichtige, diese Auflage ein Jahr gelten zu lassen.

Da [REDACTED] keine sedierenden, sondern antriebssteigernde Eigenschaften besitze, müßten bei akut suizidgefährdeten und bei ängstlich-agitierten Patienten zusätzlich dämpfende Medikamente verabreicht werden. Solche Patienten sollten nach Ansicht des Amtes besser mit Antidepressiva behandelt werden, die einen zusätzlichen dämpfenden Effekt hätten. Das Amt habe entsprechende "Gegenanzeigen" formuliert. Klinische Studien hätten im übrigen gezeigt, daß die 20 mg-Form

die beste Nutzen-Risiko-Relation aufweise. Das Amt beabsichtige deshalb, nur diese Kapselstärke zuzulassen, da die Zweckmäßigkeit der höheren Kapselstärke nicht erwiesen sei.

Das Amt verlange ferner die Durchführung weiterer Pharmakokinetik-Studien. Daneben seien auch Interaktionsstudien mit Lithium nachzureichen.

■■■■ erklärt, daß an die Serotonin-re-uptake-Hemmer die Hoffnung geknüpft sei, daß diejenigen Patienten, die bezüglich der herkömmlichen Präparate als Antidepressiva-non-responder galten, nunmehr erfolgreich behandelt werden könnten. Er halte die Substanz für gut untersucht. Die Wirksamkeit sei klar erwiesen. Auch das Nebenwirkungsprofil der Substanz sei umfassend untersucht und ausführlich dokumentiert. Dazu gehöre auch ein intensives Phase-IV-Monitoring, dessen Ergebnisse fortlaufend übermittelt worden seien. Es sei seines Erachtens auf die bemerkenswerte Qualität dieses Monitoring zurückzuführen, daß Nebenwirkungen in derartiger Häufigkeit verzeichnet würden. Man sollte eine derart gute Dokumentation nicht zu Lasten eines Präparates ausschachten. Nur in ganz wenigen Einzelfällen lasse sich bei den Todesfällen ein Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit der Einnahme des Präparates begründen.

Er schließe sich der Auffassung des Amtes an, daß nur die 20 mg-Stärke zugelassen werden sollte. Anders als das Amt halte er jedoch das Präparat nicht für ein Mittel der zweiten Wahl, sondern für eine sinnvolle Bereicherung der Antidepressiva-Palette. Deshalb sei er gegen die vom Amt vorgeschlagene Formulierung des Indikationsgebietes.

Er spreche sich außerdem dagegen aus, "akute Suizidalität" als absolute Kontraindikation aufzuführen, da letztlich alle depressiven Patienten suizidgefährdet seien. Hier solle man eine relative Kontraindikation formulieren.

Den übrigen Auflagen des Amtes schließe er sich an.

■■■■ und ■■■■ stimmen darin überein, daß ein Hinweis auf die Notwendigkeit einer sedierenden Begleitbehandlung Suizidgefährdeter aufgenommen werden müsse, falls "akute Suizidalität" als relative Kontraindikation geführt werde.

■■■■ verliert den diesbezüglich vergleichbaren Hinweis aus der Packungsbeilage eines Fluvoxamin-haltigen Arzneimittels (Anlage 4).

Die Kommission beschließt, den zitierten Wortlaut zu übernehmen.

Frau [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED] sprechen sich dagegen aus, das Präparat durch die vom Amt vorgesehene Formulierung des Anwendungsgebietes als ein Mittel der zweiten Wahl zu klassifizieren.

[REDACTED] empfiehlt, vorerst einen Hinweis aufzunehmen, dem zu entnehmen sei, daß Interaktionen mit gleichzeitig verabreichtem Lithium bislang nicht ausreichend untersucht seien.

[REDACTED] faßt die Diskussion zusammen:

- 1) Die Kommission empfiehlt, lediglich die 20 mg-Stärke zuzulassen, den höheren Kapselstärken dagegen die Zulassung zu versagen.
- 2) Die Kommission spricht sich gegen die vom Amt vorgesehene Formulierung des Anwendungsgebietes aus, die das Präparat als Mittel der zweiten Wahl einordnet.
- 3) Die Kommission möchte "akute Suizidalität" als relative Kontraindikation gewertet wissen und empfiehlt die Aufnahme eines Warnhinweises, dessen Wortlaut dem vergleichbaren Hinweis in der Packungsbeilage Fluvoxamin-haltiger Arzneimittel entsprechen soll.
- 4) Die Kommission empfiehlt, weitere Interaktionsstudien mit Lithium durchzuführen. Bis zur Vorlage derartiger Studien soll die Packungsbeilage einen Hinweis enthalten, in dem auf das Fehlen entsprechender Erfahrungen aufmerksam gemacht wird.

Die Kommission billigt diese Zusammenfassung und votiert für eine Zulassung vorbehaltlich der erwähnten Änderungen.

Votum: 17/-/-

[REDACTED] verläßt den Sitzungssaal.

TOP 3 Zulassungsanträge

TOP 3.1 Zulassungsantrag [REDACTED], (Bearb.-Nrn. [REDACTED])

Frau [REDACTED] berichtet über diesen ACE-Hemmer mit dem Wirkstoff Perindopril. Das Präparat solle im Rahmen des EG-Mehrstaatenverfahrens zugelassen werden. Die Kommission habe sich bereits in der ersten Phase mit dem Antrag befaßt.

Für Perindopril werde die Indikation "Arterielle Hypertonie" beantragt.

Frau [REDACTED] rekapituliert die in der ersten Phase beanstandeten Mängel. Die Pharmakokinetik für leber- bzw. niereninsuffiziente Patienten sei unzureichend dokumentiert gewesen. Die Interaktionen mit therapeutisch oft gleichzeitig verabreichten Medikamenten seien nicht ausreichend geprüft worden. Angaben zum first-dose-effect hätten nicht vorgelegen. Ergometrische Untersuchungen an Hochdruckpatienten seien nicht durchgeführt worden. Der Antragsteller habe zu den beanstandeten Mängeln Stellung genommen und zusätzliche Studien eingereicht. Aufgrund der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie sei ein Hinweis in die Packungsbeilage aufgenommen worden, nach dem Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung von einer Behandlung auszuschließen seien. Aufgrund fehlender Daten seien leberinsuffiziente Patienten ebenfalls von der Anwendung ausgenommen worden. Auf mögliche Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Medikamenten sei der Antragsteller in einer retrospektiven Analyse eingegangen. Klinisch relevante Wechselwirkungen seien nicht beobachtet worden. Eine weitere Analyse habe gezeigt, daß das Risiko eines extremen Blutdruckabfalls nach der Initialdosis eher geringer sei als bei bereits zugelassenen ACE-Hemmern. Ergometrische Untersuchungen seien nachgereicht worden. Der Antragsteller habe somit allen beanstandeten Mängeln abhelfen können. Das Amt beabsichtige die Zulassung.

[REDACTED] schließt sich diesen Ausführungen voll inhaltlich an und empfiehlt, das Votum des Amtes zu übernehmen.

Die Kommission votiert für die antragsgemäße Zulassung.

Votum: 18/-/-

[REDACTED] verläßt die Sitzung

TOP 3.2 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nr. [REDACTED])

Frau [REDACTED] berichtet über diesen Lipidsenker mit dem Wirkstoff Clinofibrat. Dabei handele es sich um ein Clofibrat-Analogon, das im Tierversuch im Vergleich zu Clofibrat eine zehn- bis zwanzigfach stärkere Lipidsenkung habe erzielen können.

Frau [REDACTED] referiert die pharmakodynamischen Wirkungen der Substanz und stellt die Ergebnisse der eingereichten Studien zur Pharmakokinetik vor. Hierbei sei zu bemängeln, daß das Ausmaß der renalen Elimination nicht bestimmt worden sei. Untersuchungen nach intravenöser Gabe fehlten ebenso wie eine Bilanzierung. Wichtige pharmakokinetische Parameter seien damit nicht bestimmbar. Frau [REDACTED] geht auf die klinischen Studien ein, unter denen sich keine Studien zur Anwendung an nieren- bzw. leberinsuffizienten Patienten befänden. Die Studie zur Dosisfindung lasse keine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennen. In der klinischen Prüfung seien verschiedene Darreichungsformen und Dosierungen verwendet worden. Es fehle jedoch der Nachweis der Bioäquivalenz zur angemeldeten 200 mg-Tablette. Das Amt habe insgesamt Bedenken gegenüber der klinischen Prüfung, da ausschließlich an Japanern geprüft worden sei.

Frau [REDACTED] geht auf die Ein- und Ausschlußkriterien der klinischen Prüfungen ein und kommt zu dem Schluß, daß das letztlich untersuchte Patientenkollektiv nicht repräsentativ für die beanspruchten Indikationen sei. Es sei nicht zwischen verschiedenen Fettstoffwechselstörungen differenziert worden, eine Diätvorphase sei in keiner der Studien eingehalten worden. Dropouts seien nur unzureichend dokumentiert worden.

Frau [REDACTED] erklärt, daß das Ausmaß der Lipidsenkung in verschiedenen kontrollierten Studien gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreicht habe.

Sie stellt weiter Ergebnisse der klinischen Prüfung vor, an der auch zu kritisieren sei, daß mit der vorgeschlagenen Dosierung kaum Patienten über einen längeren Zeitraum behandelt worden seien.

Trotz einer nachgelieferten post-marketing-surveillance aus Japan lasse sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht bestimmen. Die Toxikologen des Amtes hätten Bedenken wegen des nicht einschätzbaren mutagenen Potentials der Substanz, der nicht abgeklärten Befunde aus den Kanzerogenitätsstudien sowie der unklaren Toxizität bei wiederholter Verabreichung.

Das Amt beabsichtige aufgrund der beanstandeten Mängel eine Versagung der Zulassung.

■■■■■ stimmt mit der vorgebrachten Bewertung überein. Die Daten zur Pharmakokinetik seien lückenhaft. Es gebe keinerlei Interaktionsstudien. Nur fünf der zahlreichen eingereichten Studien seien kontrolliert. Von diesen fünf Studien werde lediglich in einer mit der zur Zulassung angemeldeten Dosierung geprüft. Dabei habe sich gegenüber Clofibrat kein signifikanter Vorteil gezeigt. Die Studien seien nicht an Mitteleuropäern durchgeführt worden. Gerade bei einem Lipidsenker könnten jedoch genetische Unterschiede sowie Unterschiede bei den Ernährungsgewohnheiten zu Buche schlagen. Die dokumentierten Behandlungszeiträume seien zu kurz. Hinsichtlich der Ein- bzw. Ausschlußkriterien teile er die Bedenken des Amtes. Es fehle eine Dokumentation der sekundären Veränderungen als Folge einer Hyperlipoproteinämie. Die statistische Auswertung weise methodologische Mängel auf. Die toxikologischen Bedenken seien schwerwiegend. Er empfehle, sich einer Versagung mit der vom Amt gelieferten Begründung anzuschließen.

■■■■■ unterstreicht die Schwere der toxikologischen Bedenken. Die Firma habe bereits in der ersten Phase gestellte Fragen schlichtweg nicht beantwortet. Entscheidende Mutagenitätsuntersuchungen fehlten ebenso wie Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie.

Die Kommission votiert für eine Versagung der Zulassung mit der vom Amt gelieferten Begründung.

Votum: 17/-/-

TOP 3.3 Zulassungsantrag [REDACTED] GEL (Bearb.-Nr. [REDACTED])

[REDACTED] berichtet über dieses Präparat, welches humanes beta-Interferon zur lokalen Applikation enthalte. Die systemische Anwendung sei bereits 1984 zugelassen worden. Die Firma beantrage die Zulassung zur unterstützenden Behandlung bei rezidivierendem Herpes labialis und genitalis, kleinen Condylomata acuminata sowie planen juvenilen Warzen.

[REDACTED] schildert ausführlich die Wirkmechanismen des Interferons. Hinsichtlich der lokalen Applikation sei besonders darauf zu achten, daß der Wirkstoff aus der Präparation in ausreichendem Maß freigesetzt werde und an den Wirkort gelange. Diese Penetration sei jedoch aus verschiedensten Gründen bei Interferon nur schwer erfaßbar. Plasmaspiegel seien mit vorhandenen Meßtechniken nicht erfaßbar.

[REDACTED] verweist auf die Schwierigkeit einer lokalen Herpes-Therapie, die sich daraus ergebe, daß der Virus in den sensiblen Ganglien persistiere. Daraus resultiere, daß eine klinische Prüfung zum Wirksamkeitsnachweis besonderen Gesichtspunkten Rechnung tragen müsse. Die eingereichten Prüfungen zum Beleg der Wirksamkeit beim Herpes labialis und genitalis hätten diese Ansprüche nicht erfüllt. So sei beispielsweise kein Ereigniskalender geführt worden, aus dem Aufschlüsse über den Therapieerfolg ableitbar gewesen wären. Die Indikationen Herpes labialis und genitalis müßten deshalb wegen nicht erwiesener Wirksamkeit versagt werden. Aus dem gleichen Grunde müsse auch die Indikation "plane juvenile Warzen" gestrichen werden.

[REDACTED] geht ausführlich auf das Krankheitsbild der Condylomata acuminata ein und liefert einen Überblick über deren Therapie. In den klinischen Prüfungen bei dieser Indikation habe sich für die Behandlung kleiner Condylome eine Wirksamkeit des Präparates gezeigt. Das Amt beabsichtige die Zulassung "zur unterstützenden Behandlung bei kleinen Feigwarzen (Condylomata acuminata bis 3 mm Durchmesser)."

[REDACTED] berichtet zunächst von eigenen Erfahrungen mit Interferonen. Beim beta-Interferon in diesem Präparat handele es sich um ein natürliches Interferon, welches in Gewebekulturen hergestellt werde. Der Herstellungsprozeß verlaufe entsprechend den von der FDA formulierten "points to consider". Die systemische Anwendung des vormals zugelassenen Präparates habe sich in der Praxis therapeutisch nicht bewährt, da es bessere und billigere therapeutische Alternativen gebe.

■■■■■ bestätigt, daß es nicht möglich sei, für beta-Interferon Serumspiegel zu bestimmen. Man könne experimentell nur indirekt auf die Zirkulation von Interferon schließen.

■■■■■ geht im einzelnen auf die für das angemeldete Präparat beanspruchten Indikationen ein. Bezüglich der Wirksamkeitsnachweise teile er in allen Fällen die Einschätzung des Amtes. Er unterstütze deshalb den Votumsvorschlag des Amtes.

■■■■■ fragt, ob es bei wiederholter Anwendung zu allergischen Reaktionen gekommen sei.

■■■■■ erklärt, daß die Möglichkeit des Auftretens derartiger Reaktionen zwar diskutiert worden sei, daß sich aber keine Hinweise für entsprechende Vorkommnisse ergeben hätten.

■■■■■ ergänzt, daß Gutachten von Fachleuten eingeholt worden seien, die keine Anhaltspunkte für eine Sensibilisierung erkannt hätten.

■■■■■ schlägt vor, sich dem Votum des Amtes anzuschließen.

Die Kommission folgt diesem Vorschlag.

Votum: 17/-/-

TOP 3.4 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nr. [REDACTED])

Die Beratung wird vertagt, da [REDACTED] als Bericht-
erstatter der Kommission kurzfristig an der Teilnahme
verhindert ist.

[REDACTED] verläßt den Sitzungssaal.

TOP 3.5 [REDACTED] (Bearb.-Nr. [REDACTED])

und

TOP 3.6 [REDACTED] (Bearb.-Nr. [REDACTED])

(Diese beiden Tagesordnungspunkte werden gemeinsam
behandelt.)

Frau [REDACTED]-[REDACTED] berichtet über diese Surfactant-Prä-
parate, die bei frühgeborenen Kindern zur Vorbeugung
des Respiratorischen-Distress-Syndroms vorgesehen seien.
Das Präparat werde aus Rinderlungen gewonnen. Die Wir-
kungen der Substanz seien an mehreren Spezies unter-
sucht worden.

Frau [REDACTED]-[REDACTED] geht auf die Ergebnisse der klini-
schen Studien ein. Die Behandlung habe dabei jeweils
bereits in der ersten Lebensstunde eingesetzt und sei
in den ersten Lebenstagen zumeist mehrfach wiederholt
worden. Dieses Behandlungsschema unterscheide sich
von dem eines kürzlich zugelassenen Surfactant-Prä-
parates. Die Ergebnisse zeigten hochsignifikante Vor-
teile gegenüber der herkömmlichen Standardbehandlung
Frühgeborener. Die Wirksamkeit zur Vorbeugung der Ent-
wicklung eines Respiratorischen-Distress-Syndroms sei
durch die vorgelegten Daten klar belegt. Eine Antikör-
perbildung gegen Rinderproteine sei nicht festgestellt
worden. In einem zusätzlich geprüften Pneumonie-Kollek-
tiv mit insgesamt 10 Patienten seien jedoch die Ergeb-
nisse in der mit Surfactant behandelten Gruppe schlech-
ter gewesen als in der Kontrollgruppe. Auch wenn dar-
aus wegen der sehr geringen Fallzahlen keine endgül-
tigen Schlußfolgerungen gezogen werden könnten, er-
scheine es denkbar, daß die Anwendung von Surfactant
einen entzündlichen Prozeß in der Lunge möglicherweise
nicht günstig beeinflusse. Das Amt halte deshalb einen
Hinweis unter "Gegenanzeigen" für angebracht, demzu-
folge eine konnatale Pneumonie und/oder Sepsis eine
relative Gegenanzeige für die Anwendung des Präpara-
tes sei.

Insgesamt beabsichtige das Amt die Zulassung.

erklärt, daß die Mortalitätsrate und langfristige Prognose von Frühgeborenen vorrangig durch Beatmungsprobleme geprägt werde. Der Mangel an pulmonalem Surfactant stehe dabei im Zentrum der Pathogenese. Durch die Anwendung von Surfactant komme es nicht nur zu einer akuten Reduktion des Beatmungsbedarfs, sondern auch zu einer mittelfristigen Steigerung der Überlebensrate. Das vorliegende Präparat habe bezüglich der Prüfparameter signifikante Effekte erzielt.

geht auf die klinischen Kontrollparameter ein, die zur Überprüfung der Verträglichkeit beobachtet wurden. Er stellt heraus, daß eine Antikörperbildung nicht festgestellt wurde. Er komme daher zu der gleichen Einschätzung des Präparates wie das Amt, schlage aber Änderungen von Gebrauchs- und Fachinformation vor. In einem besonderen Hinweis für die Anwendung werde zu Recht auf die Gefahren aufmerksam gemacht, die mit den akuten Veränderungen des Gasaustausches nach der Applikation verbunden sein können. Der Hinweis auf die Kontrolle der Beatmungsparameter müsse verschärft werden. Er schlage daher folgende Formulierung vor: "Es ist daher bevorzugt durch die kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Messung oder durch wiederholte Kapillarblutgasanalyse darauf zu achten, daß ..."

geht auf die vom Amt vorgesehene Ergänzung des Abschnittes "Gegenanzeigen" ein, die das Amt aufgrund der an einem sehr kleinen Kollektiv gewonnenen Erkenntnisse für notwendig halte. Dabei bediene sich das Amt jedoch mit "konnataler Pneumonie" und "Sepsis" zweier Begriffe, die in der Neonatologie nur schlecht definiert seien. Zudem gestalte sich die Diagnostik schwierig, zumal eine konnatale Pneumonie als Differentialdiagnose der beantragten Indikation gelten könne. Er schlage deshalb vor, die Begriffe "konnatale Pneumonie" und "Sepsis" in diesem Zusammenhang nicht zu verwenden. Statt dessen solle man es bei einem Hinweis auf tierexperimentelle Befunde belassen.

Frau spricht sich gegen eine Streichung der vom Amt vorgesehenen zusätzlichen Gegenanzeigen "konnatale Pneumonie und/oder Sepsis" aus. Ein bloßer Hinweis auf tierexperimentelle Befunde sei nicht ausreichend.

äußert die Gewißheit, daß auch bei einer Pneumonie oder Sepsis niemand auf die Anwendung dieses Präparates verzichten werde. Durch die Formulierung einer Gegenanzeige schaffe man unnötige Unsicherheit.

Er verweist im Zusammenhang mit einer entsprechenden Zwischenfrage [REDACTED] darauf, daß es derartige Gegenanzeigen bei dem unlängst zugelassenen Surfactant-Präparat nicht gebe, da dort solche Untersuchungen nicht durchgeführt worden seien.

Frau [REDACTED] schlägt vor, statt der vorgegebenen Ergänzung unter "Gegenanzeigen" einen Warnhinweis aufzunehmen, in dem auf die Befunde und deren mögliche Bedeutung aufmerksam gemacht werde.

Die Kommission schließt sich diesem Vorschlag an.

[REDACTED] bittet festzuhalten, daß hier ein Präparat zugelassen werde, welches bovines Eiweiß enthalte. Eine Antikörperbildung sei bislang nicht festgestellt worden. Er mache darauf aufmerksam, daß bei vergleichbarer Sachlage für den Bereich der Rheumatologie vom Amt einem Präparat die Zulassung verweigert werde, da es Spuren von bovinem Eiweiß enthalte. Er würde es begrüßen, wenn das Amt jeweils mit gleicher Elle messen würde.

[REDACTED] erinnert daran, daß es entscheidende Unterschiede zwischen dem Immunsystem eines Erwachsenen und dem eines Frühgeborenen gebe.

[REDACTED] bittet darum, nicht außer Acht zu lassen, daß es sich im vorliegenden Zusammenhang oft um vitale Indikationen handle, bei denen das Präparat von nicht angezweifelter Nutzen sei.

[REDACTED] faßt die Diskussion zusammen:

Die Kommission empfiehlt die Zulassung der Präparate, bittet jedoch um folgende Änderungen:

- 1) Unter "Art und Dauer der Anwendung" soll der besondere Hinweis auf die Notwendigkeit von Kontrollen der Beatmungsparameter schärfer formuliert werden.
Folgender Wortlaut wird vorgeschlagen:
"... Es ist daher bevorzugt durch kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Messung oder durch wiederholte Kapillärblutgasanalyse darauf zu achten, daß ..."
- 2) Die vom Amt vorgesehenen zusätzlichen relativen Gegenanzeigen "konnatale Pneumonie und/oder Sepsis" sollen entfallen.
Statt dessen wird folgender Warnhinweis vorgeschlagen:

"Tierexperimentelle Studien zeigen, daß Zellen der granulozytären Abwehr (Makrophagen, Leukozyten) Fettemulsionen phagozytieren. Eine Beeinträchtigung dieser Systeme durch Surfactant bei Pneumonien und/oder Sepsis ist möglich."

Diesem Votum stimmt die Kommission zu.

Votum: 16/-/-

■ nimmt wieder an der Sitzung teil.

TOP 3.7 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nr. [REDACTED])

Frau [REDACTED]-[REDACTED] erklärt, daß mit diesem Antrag auf das im Dezember 1986 zugelassene Präparat EMINASE Bezug genommen werde. [REDACTED] und EMINASE seien miteinander identisch. Für den Zulassungsantrag [REDACTED] sei jedoch die Vorlage einer Fachinformation erforderlich geworden, die das Amt zu prüfen hatte. Das Amt habe der Firma seine Änderungswünsche mitgeteilt. Der Antragsteller sei allen diesen Wünschen nachgekommen.

Frau [REDACTED]-[REDACTED] verweist auf eine Tischvorlage (Anlage 3), in der [REDACTED] als Berichterstatter für die Kommission zu der Fachinformation Stellung nehme. Als wesentliche Änderung schlage [REDACTED] vor, unter "Nebenwirkungen" den Satz "Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren treten in Einzelfällen cerebrovaskuläre Ereignisse auf" wie folgt umzuformulieren: "Ausnahmsweise kann es auch ohne Vorliegen eindeutiger Risikofaktoren zum Auftreten cerebrovaskulärer Komplikationen kommen."

Frau [REDACTED]-[REDACTED] erklärt, daß in der Literatur, die ihr zur Verfügung gestanden habe, davon die Rede gewesen sei, daß in allen Fällen von cerebrovaskulären Ereignissen prädisponierende Faktoren eine Rolle gespielt hätten. Dieses habe sie bewogen, die vom Amt vorgeschlagene Formulierung zu wählen. Das Amt bitte um Stellungnahme.

[REDACTED] gibt zu bedenken, daß die Anamnese in vielen Fällen absolut stumm sei. Auch in solchen Fällen könnten jedoch cerebrovaskuläre Komplikationen auftreten. Wenn vor diesen Komplikationen nur im Zusammenhang mit prädisponierenden Faktoren gewarnt werde, wiege sich der anwendende Arzt bei stummer Anamnese in falscher Sicherheit. Er stimme mit dem Vorschlag [REDACTED] überein.

[REDACTED] spricht sich dafür aus, "prädisponierende Faktoren" nicht zu erwähnen. Er verweist auf die Schwierigkeiten, einen solchen Begriff abzugrenzen. Er dürfe nicht dazu kommen, daß das möglicherweise lebensrettende Präparat dem Patienten aus übertriebener Vorsicht nicht gegeben werde.

Frau [REDACTED]-[REDACTED] schlägt folgende Formulierung vor: "In Einzelfällen kann es zum Auftreten cerebrovaskulärer Komplikationen kommen."

Die Kommission ist mit dieser Formulierung einverstanden.

■ formuliert das Votum der Kommission:

Die Kommission empfiehlt, den Abschnitt "Nebenwirkungen" zu ändern. Dort soll es heißen:
"In Einzelfällen kann es zum Auftreten cerebrovas-
kulärer Komplikationen kommen."

Mit dieser Änderung empfiehlt die Kommission die Zu-
lassung des Präparates.

Votum: 17/-/-

TOP 3.9 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nrn. [REDACTED])

[REDACTED] erinnert daran, daß mit diesem Tagesordnungspunkt eine Diskussion aus der Mai-Sitzung zu Ende geführt werden sollte. Die Kommission habe seinerzeit eine Arbeitsgruppe eingesetzt, die unter der Federführung [REDACTED] einen Vorschlag zur Formulierung der Abschnitte "Nebenwirkungen" und "Gegenanzeigen" erarbeiten sollte. In der heutigen Sitzung sollte über den jetzt vorliegenden Entwurf diskutiert werden.

[REDACTED] stellt die erwähnten Entwürfe vor, die als Tischvorlage ausliegen (Anlage 5). Die Vorschläge orientierten sich an den Texten für Fluphenazin-haltige Arzneimittel.

[REDACTED] erklärt, daß die Vorschläge in die abschließende Stellungnahme des BGA (Anlage 5) übernommen worden seien.

[REDACTED] schlägt vor, sich nunmehr dem Votum des Amtes anzuschließen und für eine Zulassung mit den vom Amt formulierten Auflagen zu plädieren.

Die Kommission folgt diesem Vorschlag und votiert ohne Diskussion.

Votum: 16/-/-

[REDACTED] nimmt wieder an der Sitzung teil.

TOP 3.10 Etofenamat-haltige Arzneimittel

[REDACTED], Bearb.-Nr. [REDACTED]; [REDACTED]
SPRAY, Bearb.-Nr. [REDACTED] und [REDACTED]; Bearb.-Nr. [REDACTED])

[REDACTED] erklärt, daß es sich um bezugnehmende Zulassungsanträge handle. Die Arzneimittel seien mit dem Präparat, auf welches Bezug genommen werde, identisch. Das Amt beabsichtige die Zulassung und bitte um Zustimmung.

Die Kommission votiert für die Zulassung.

Votum: 16/-/1 (techn.)

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] und [REDACTED] verlassen die Sitzung.

TOP 3.11 Zulassungsantrag [REDACTED] N (Bearb.-Nr. [REDACTED]),

TOP 3.12 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nrn. [REDACTED])

und

TOP 3.13 Zulassungsantrag [REDACTED] (Bearb.-Nrn. [REDACTED])

(Diese Tagesordnungspunkte werden kurzfristig zusätzlich aufgenommen. Die Zulassungsanträge werden zusammengekommen beraten.)

[REDACTED] berichtet, daß der externe Berichterstatter des Amtes seine Teilnahme an der Sitzung kurzfristig abgesagt habe.

Die Kommission beschließt, dennoch in die Beratung der Zulassungsanträge einzutreten, da es dem Berichterstatter der Kommission nicht möglich sein wird, an der nächsten Sitzung teilzunehmen.

[REDACTED] berichtet zu diesen Präparaten mit dem Wirkstoff [REDACTED]. Die Substanz sei dazu geeignet, motorische Störungen im Magen-Darm-Trakt zu beeinflussen. [REDACTED] greife direkt am intrinsischen Nervensystem ein und setze offenbar am Plexus myentericus Acetylcholin frei. Dabei erfolge die Freisetzung in dem physiologischen Rhythmus.

[REDACTED] erläutert die Bedeutung des Plexus myentericus für den Ablauf der physiologischen Bewegungen im Magen-Darm-Trakt. Insbesondere die propulsiven Bewegungen würden hier gesteuert. In einer Reihe von Untersuchungen habe sich gezeigt, daß [REDACTED] die propulsive Peristaltik des Oesophagus fördere, den Tonus des unteren Oesophagus-Sphinkters steigere, eine verstärkte Antrum-Motilität bewirke und die Passage durch Dünn- und Dickdarm beschleunige. Die Substanz habe sich mittels dieser pharmakodynamischen Wirkungen bei solchen Erkrankungen als wirksam erwiesen, denen man mit den bislang gebräuchlichen motorisch wirksamen Präparaten nicht habe beikommen können. Dazu gehörten die Intestinale Pseudoobstruktion und die Gastroparese, die diabetisch bedingt sein könne oder postoperativ auftrete oder im Rahmen einer Sklerodermie beobachtet werde. Auch bei der Therapie des gastrooesophagealen Refluxes sei [REDACTED] wegen seines direkten Angriffspunktes von Vorteil.

Die Firma beanspruche als weitere Indikation die Behandlung von funktionellen Syndromen. Hier sei die Wirksamkeit weniger eindeutig zu beurteilen.

█ geht auf die Symptomatologie derartiger Syndrome ein, für die der Begriff der "Non-ulcer-dyspepsia" habe gefunden werden können, die jedoch landläufig als "Reizmagen" besser bekannt seien.

█ stellt die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Studien zum Beleg der Wirksamkeit bei dieser Indikation vor. In allen diesen Studien sei █ dem Placebo überlegen gewesen. Diese Überlegenheit sei in 9 der 10 Studien statistisch signifikant gewesen. In allen Arbeiten falle eine außerordentlich niedrige Komplikationsrate auf. Gravierende Nebenwirkungen seien nicht beobachtet worden.

Insgesamt empfehle er der Kommission, für eine Zulassung zu plädieren. Bei der Formulierung der Anwendungsgebiete sollte dabei der Terminus "nicht ulzeröse Dyspepsie" ersetzt werden durch "Reizmagen vom Dysmotilitätstyp". Die undifferenzierte Indikation "Obstipation" solle hingegen versagt werden.

█ bestätigt, daß es große Schwierigkeiten bereite, den diffusen Symptomenkomplex definitorisch zu erfassen und systematische Faustregeln für die Therapie jedes Einzelfalles anwenden zu wollen. Dennoch seien die mit █ erzielten Ergebnisse sehr vielversprechend.

Frau █-█ bittet um Stellungnahme zu den deutschen Umschreibungen der Anwendungsgebiete in der Gebrauchsinformation. Gegenüber derart vagen bzw. allumfassenden Symptombeschreibungen sei Skepsis angeraten.

█ und █ bestätigen, daß es bei diesen Formulierungen nicht bleiben könne.

█ schlägt vor, █ zu bitten, zusammen mit dem Amt einen Textentwurf zu erarbeiten.

Frau █-█ und █ erklären sich bereit, rechtzeitig zur nächsten Sitzung einen Vorschlag zur Formulierung des Punktes "Anwendungsgebiete" in der Gebrauchsinformation vorzulegen (Anlage 8).

Die Kommission vertagt die Diskussion.

Votum: keines

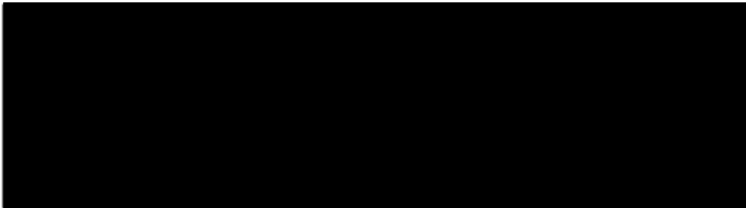
(Eine schriftliche Stellungnahme █ liegt dem Protokoll als Anlage 7 bei.)

TOP 4 Verfahrensfragen:
 keine Wortmeldung

TOP 5 Verschiedenes:

 [REDACTED] verweist auf die ausgelegten "Pressemitteilungen" (Anlage 8). Diese enthielten die Fotokopie eines Artikels aus der Zeitschrift "Scrip", in dem auf Interna einer der letzten Sitzungen abgehoben werde.

Um 13.30 Uhr schließt [REDACTED] die Sitzung mit Dank an alle Beteiligten.



Anlage 1 zum Protokoll

- 2 -

Der stellvertretende Vorsitzende hat folgende Tagesordnung vorgesehen:

1. Ergebnisniederschrift der 123. Sitzung vom 26.06.1989
2. Berichte und Anfragen
- 2.1 Festlegung der Berichterstatter für die 125. Sitzung der Kommission am 25.09.1989

3.	<u>Zulassungsanträge</u>	<u>Berichterstatter BGA/Kommission</u>
3.1	[REDACTED] (Perindopril)	[REDACTED] [REDACTED]
3.2	[REDACTED] (Clinofibrat)	[REDACTED]
3.3	[REDACTED] GEL (hum. Interferon-beta)	[REDACTED] [REDACTED]
3.4	M [REDACTED] (biol. Verband aus der Epidermis vom Schwein)	[REDACTED] [REDACTED]
3.5	[REDACTED] (Rinderlungen-Surfactant)	[REDACTED] [REDACTED]
3.6	[REDACTED] (Rinderlungen-Surfactant)	[REDACTED]
3.7	[REDACTED] (Plasminogen-Streptokinase-Komplex)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (schriftl.)
3.8	[REDACTED] (Fluoxetin)	[REDACTED] [REDACTED]
3.9	[REDACTED] (Zotepine)	[REDACTED]
3.10	[REDACTED] (Etofenamot)	[REDACTED] /-

4. Verfahrensfragen
5. Verschiedenes

Bei TOP 3.9 handelt es sich um die Wiederaufnahme einer Diskussion aus der Mai-Sitzung der Kommission. Ein neues Weißbuch wird zu diesem TOP nicht versandt.

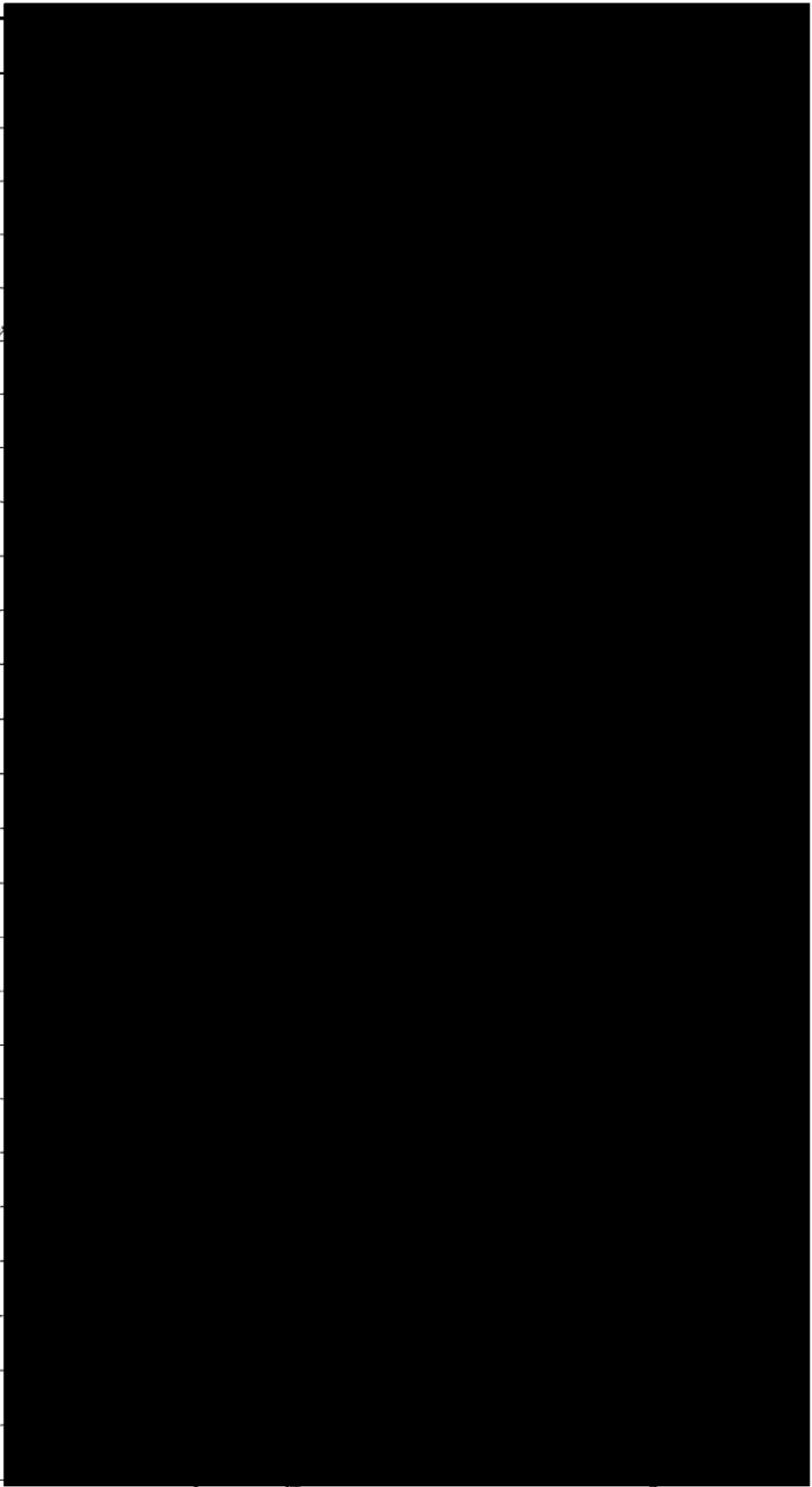
zusätzlich: TOP 3.11 [REDACTED] ...

ANWESENHEITSLISTE

Betr.: 124. Sitzung der / des Kommission A

am 21.8.89 in Berlin - Institut für Arzneimittel

Name
GUGLER
Kleinsorge
Ewe
Alexander
MIEHLKE
Heimann
Haurer
Braun
NEUGEBAUER
MOHRBUTTER
Lehmann
DÖRING
FIEDLER
U. SCHMIDT
Wolff
Bopp
Stock
GUNDBERT-REMY
ELLERS
Hagen
BASS
Zensch
Rieger
J. SCHMIDT
J. Siegfried
D. Meyer



ANWESENHEITSLISTE

Betr.: 124... Sitzung der / des Kommission A

am 21.8.89 in Berlin - Institut für Arzneimittel

Name	
EYRICH	
KIRCHNER	
REPGES	
Janda	
Möller	
HOFFMEISTER	
Lüderitz	

Prof. Dr. R. [REDACTED]

Eing. 16. AUG. 1989

Lieber Herr [REDACTED]

Zu der von mir übernommenen Stellungnahme zur Fachinformation bzgl. des Präparates [REDACTED] möchte ich folgendes bemerken:

Zum Problem Kontraindikationen gegenüber Streptokinase-Präparaten gibt es mehrere Konzepte, die zwar ähnlich sind, aber nicht voll übereinstimmen. Ich habe einen Kompromiss versucht und möchte die anliegende Formulierung vorschlagen.

Zum Abschnitt "6 Nebenwirkungen" möchte ich nur folgendes bemerken:

Auf S. 29, fünftletzte Zeile, sollte man "Als Folge der koronaren Reperfusion...." schreiben.

Auf S. 30, 2. Absatz steht der Satz: Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren treten in Einzelfällen cerebrovaskuläre Ereignisse auf.

Ich habe in den Akten nicht finden können, um welche prädisponierenden Faktoren es sich gehandelt hat. Das Problem besteht ja darin, daß auch Patienten ohne prädisponierende Faktoren solche cerebrovaskulären Komplikationen bekommen können. Daher würde es m.E. besser heißen: Ausnahmsweise kann es auch ohne Vorliegen eindeutiger Risikofaktoren zum Auftreten cerebrovaskulärer Komplikationen kommen.

Mit freundlichen Grüßen!

G e g e n a n z e i g e n

=====

Bei Gefahr schwerer bzw. lebensgefährlicher Blutung

Hämorrhagische Diathese

Florides Ulcus im Magen-Darm-Trakt

Größerer chirurgischer Eingriff oder schweres Trauma innerhalb der letzten 2 Wochen

Vorausgegangene translumbale Aortographie (10 Tage) oder Punction der Leistenarterie (1 Woche)

Zustand nach extrakorporaler Herzmassage

Arterielle Hypertonie (systolischer RR - trotz Behandlung ≥ 200 mmHg, diastolisch RR ≥ 110 mmHg ^{oder} Fundus hypertonicus III/IV)

Apoplexie, Hirnverletzung oder neurochirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 6 Monate

Maligne Neubildungen

Bis 2 Wochen nach Abort oder Geburt

Aneurysmen

Bakterielle Endokarditis

Hoher Anti-SK-Titer ($> 250\ 000$) infolge vorausgegangener (4-5 Monate)

(Streptokokkeninfektion oder SK-Behandlung.

Vorhofflimmern bei Mitralvitium oder Herzinsuffizienz

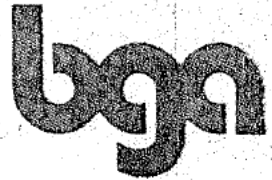
Akute Bauchspeicheldrüsenentzündung

Eine sorgfältige Risikoabwägung gegenüber der vitalen Indikation ist unter folgenden Umständen nötig:

Hohes Lebensalter (> 75 Jahre)

Schwangerschaft (wegen mangelnder Erfahrung) schwerer Leber- und Nierenschaden, aktive Lungentuberkulose, vorausgegangene i.m. Injektion oder Intubation.

Bundesgesundheitsamt



Durchschrift

Neuer Stoff

Bundesgesundheitsamt
Postanschrift:
Postfach 33 00 13
D-1000 Berlin 33
TTX-Nr. (17) 308062 BGESA
Telefax: (030) 4502 207

Wir bitten, alle Zuschriften an das BGA nicht an Einzelpersonen zu richten.

26. SEP. 88

ZULASSUNGSBESCHEID

(Anszug!)

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der Angaben des Antragstellers wird gemäß § 25 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445) folgende Zulassung erteilt:

1. Zulassungsnummer:

[REDACTED]

2. Bezeichnung des Arzneimittels:

[REDACTED]

3. Darreichungsform des Arzneimittels:

Filmtabletten

4. Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Anwendung beim Menschen

5. Antragsteller:

[REDACTED]

[REDACTED]

26

1 Filmtablette enthält:
Fluvoxaminhydrogenmaleat 100 mg

Einfuhr und Vertrieb für Deutschland:

[REDACTED]

Warenzeichen und Produkt der [REDACTED]

[REDACTED]

Zul.-Nr.

Bei Muster Zusatz : "Unverkäufliches Muster"

18. Wortlaut der für die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben:

Bei Anstaltspackungen Angabe zum Inhalt: (5 x 50)

Zusätzlich: Klinikpackung

Verkauf in Teilmengen unzulässig.

19. Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben:

Gebrauchsinformation

Sorgfältig lesen!

[REDACTED]

Wirkstoff: Fluvoxaminhydrogenmaleat

[REDACTED]

[REDACTED]

ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Fevarin 100 enthält:
100 mg Fluvoxaminhydrogenmaleat

ANWENDUNGSGEBIETE

█ ist geeignet für die Behandlung depressiver Verstimmungen verschiedener Ursachen.

~~GEGENANZEIGEN~~

In Tierversuchen zeigte █ auch in hohen Dosierungen keine Eigenschaften, die zu Mißbildungen führen können. Dennoch sollte █ entsprechend den heute gültigen Empfehlungen für Arzneimittel während der Schwangerschaft nur nach strengster Indikationsstellung durch den Arzt verordnet werden.

Da bisher keine Untersuchungen zur Aufnahme in die Muttermilch vorliegen, wird empfohlen, Fevarin 100 während der Stillzeit nicht einzunehmen.

█ ist bislang nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da für diese Altersgruppe keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

NEBENWIRKUNGEN

Bei der Behandlung mit █ sind folgende Nebenwirkungen am häufigsten beobachtet worden: Übelkeit, gelegentlich begleitet von Erbrechen. Diese zu Beginn der Behandlung auftretenden Erscheinungen neigen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen zum Abklingen. Ferner wurden Schläfrigkeit, Verstopfung, Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Kopfschmerzen und Zittern beobachtet.

BESONDERE HINWEISE

X [REDACTED] wirkt nicht allgemein dämpfend. Bis zum Einsetzen der depressionslösenden Wirkung nach etwa ein bis zwei Wochen sind die Patienten ausreichend zu beobachten. Bei bestimmten Patienten können eine Dauerbeobachtung und/oder eine allgemein dämpfende Zusatztherapie erforderlich sein.

~~Im Tierexperiment zeigte [REDACTED] auch in hoher Dosierung keine Tendenz, die Krampfbereitschaft zu erhöhen. Dennoch sollten Patienten mit Neigung zu epileptischen Anfällen besonders überwacht werden.~~

In Einzelfällen ist bei Behandlung mit [REDACTED] eine Erhöhung der Leberenzyme im Blut beobachtet worden, dann zumeist mit klinischen Krankheitszeichen (Gelbsucht). In allen Fällen kam es nach dem Absetzen der Medikamente zu einer spontanen Normalisierung der Befunde.

Von Patienten mit einer nicht dialysepflichtigen Einschränkung der Nierenfunktion wurde eine Dosierung von 100 mg pro Tag problemlos vertragen. Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber-, Herz- oder Nierenfunktion sollten sorgfältig beobachtet und ggfs. zu Beginn der Behandlung mit einer entsprechend niedrigeren Dosierung behandelt werden.

[REDACTED] zeigte unter experimentellen Bedingungen keine Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens. Dennoch kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Insbesondere in der Kombination mit Alkohol und mit anderen Arzneimitteln, die die Funktion des Zentralnervensystems beeinflussen, sind Beeinträchtigungen der Fahrtüchtigkeit zu erwarten.

WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN

[REDACTED] sollte nicht gleichzeitig mit einem Antidepressivum vom Typ der MAO-Hemmer eingenommen werden; bei Umstellung von einem MAO-Hemmer auf [REDACTED] sollte ein vierzehntägiger MAO-Hemmer freier Zeitraum eingehalten werden.

[REDACTED] kann die Ausscheidung von Arzneimitteln verlängern, die in der Leber durch Oxidation verstoffwechselt werden. Dies kann für Wirkstoffe, die eine sehr strenge Einhaltung der Dosierungsvorschriften erfordern, wichtig sein (z.B. Warfarin, Phenytoin und

Durchschrift

Anlage 5
zum Protokoll

BUNDESGESUNDHEITSAMT

G IV 1

Berlin, den 26. Juli 1989

Fachliche Stellungnahme
(3. Phase)

██████████ 25, 50, 100

Dragées

Bearb.-Nr.: ██████████

Auflagen (Nachlieferung vom 29.09.1988 und 27.02.1989)

A. Die Zulassung erfolgt mit folgenden Auflagen:

I. Anwendungsgebiete (Gebrauchs- und Fachinformation)

Die Indikation ist auf
"Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis"
einzuschränken.

II. Gegenanzeigen

1. In der Gebrauchsinformation ist der Abschnitt
folgendermaßen zu formulieren:

██████████ darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber diesen oder ver-
wandten Wirkstoffen (z.B. Neuroleptika vom
Phenothiazin-Typ und vom Thioxanthen-Typ),
- akuter Vergiftung mit Alkohol, Schmerzmitteln,
Schlafmitteln oder Psychopharmaka,
- verminderter Leistung des blutbildenden Systems,

Kinder sind von der Behandlung mit Engramon auszuschließen.

█ darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leber- und Nierenschädigung,
- Vorschädigung des Herzens,
- Geschwülste der Brust sowie prolaktinabhängiger Tumore,
- Frauen mit Zyklusstörungen und erhöhtem Prolaktinblutspiegel (Hyperprolaktinämie),
- stark erniedrigtem oder erhöhtem Blutdruck wie Kreislaufregulationsstörungen,
- Erkrankungen des Gehirns sowie Anfallsleiden,
- Parkinson'scher Erkrankung,
- chronischen Atembeschwerden und Asthma,
- Vergrößerung der Vorsteherdrüse, Harnverhalten,
- grünem Star,
- Verengung des Magenausgangs.

Vorsichtshinweise bei bestimmten Patienten:

Bei Patienten mit pathologischen Blutbildwerten darf eine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika nicht erfolgen. Daher sind vom Arzt vor Behandlungsbeginn Blutbildbestimmungen durchzuführen.

█ sollte bei Patienten mit manisch depressiven Symptomen nur in Kombination mit einem Antidepressivum verabreicht werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

█ während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Bei erforderlicher Behandlung während der Stillzeit ist abzustellen, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht."

2. In der Fachinformation ist der Abschnitt wie folgt zu formulieren:

" [REDACTED] darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber diesem oder verwandte Neuroleptika, insbesondere vom Phentiazin- und Thioxanthen-Typ,
- akuter Alkohol-, Opiat-, Hypnotika-, oder Psychopharmakaintoxikation,
- Beeinträchtigung des hämatopoietischen Systems.

Kinder sind wegen mangelnder therapeutischer Erfahrungen von der Behandlung mit Engramon auszuschließen.

[REDACTED] darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Leber- und Niereninsuffizienz,
- kardialer Vorschädigung,
- Mammatumoren,
- prolaktinabhängigen Tumoren,
- Frauen mit Zyklusstörungen und Hyperprolaktinämie,
- schwerer Hypotonie und Hypertonie sowie orthostatischer Dysregulation,
- hirnorganischen Erkrankungen und Anfallsleiden,
- Morbus Parkinson,
- chronischen Atembeschwerden und Asthma,
- Prostata Hypertrophie, Harnverhalten,
- Engwinkelglaukom,
- Pylorusstenose

Hinweise für bestimmte Patientengruppen:

Vor der Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika ist das Blutbild auch einschließlich des Differenzialblutbildes zu kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen.

█ sollte bei Patienten mit wahnhafter Depression nur in Kombination mit einem Antidepressivum verabreicht werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Während der Schwangerschaft darf das Präparat wegen mangelnder therapeutischer Erfahrungen nicht angewendet werden. Bei erforderlicher Behandlung in der Stillzeit ist abzustillen, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht."

III. Nebenwirkungen (Gebrauchs- und Fachinformation)

Folgende Ergänzungen sind vorzunehmen:

1. Die "extrapyramidalmotorischen Störungen" sind in der Gebrauchsinformation als "unwillkürliche Bewegungsabläufe" zu bezeichnen.
2. Auf das mögliche Auftreten von Spätdyskinesien ist hinzuweisen.
3. Im 4. Absatz sind folgende Änderungen vorzunehmen:
 - Die Angabe "wie bei anderen Neuroleptika" ist zu streichen;
 - die Angabe "Kreislaufschwankungen" ist durch "Schwankungen im Blutdruck" bzw. durch "Kreislauf-labilität" zu ersetzen;
 - die Aussage "Beschwerden bei Harnlassen" ist um "Harnverhalten" zu ergänzen;
 - die Angabe "Darmträgheit" ist durch "Darmblähungen und Verstopfung" in der Gebrauchsinformation zu ersetzen.
4. Die Hautsymptome sind an einer Stelle zusammenzufassen als "allergische Hautreaktionen wie Hautrötung und Juckreiz, Hauttrockenheit, Ansammlung wäßriger Flüssigkeit (Ödeme)".

5. Die Symptome "verschwommenes Sehen, selten erweiterte Pupillen" sind den Akkomodationsstörungen im vorhergehenden Absatz zuzuordnen. Dort sollte die erläuternde Aussage "(Fern- und Naheinstellung des Auges beim Sehen)" gestrichen werden.
6. Auf die Möglichkeit des Auftretens von Blutbildveränderungen ist hinzuweisen.
7. Aus der Fachinformation ist die Angabe "beschleunigter Puls (Tachykardie)" in die Gebrauchsinformation aufzunehmen.
8. Im 6. Absatz sind folgende Änderungen vorzunehmen:
 - Die Angabe "Magen-Darm-Störungen" ist zu streichen, da die Aussagen zur Symptomatik an verschiedenen Stellen im Text zu finden sind.
 - Die Angabe "Lähmung der Darmmotilität (Paralytischer Ileus)" ist anstelle von "Darmverschluß" aufzunehmen.
 - Die Aussage "Sexuelle Störungen" ist um "z.B. Ejakulationsstörungen" zu ergänzen.
 - Die Angabe "allergische Reaktionen" ist zu streichen, siehe 4.
 - Die Aussage "Auslösung epilepsie-ähnlicher Anfälle" ist durch "Auslösung von Krampfanfällen" zu ersetzen.
9. In der Gebrauchsinformation ist folgende Maßnahme zu den Aussagen des malignen neuroleptischen Syndroms zu ergänzen:

" Beim Auftreten derartiger Erscheinungsbilder ist die Einnahme von Engramon zu unterlassen und sofort der Arzt zu informieren."

In der Fachinformation sollte folgende Aussage aufgenommen werden:
"Beim Auftreten derartiger Erscheinungsbilder ist die Behandlung sofort abubrechen und Intensivmaßnahmen einzuleiten."
10. In der Gebrauchsinformation ist unter dem letzten Absatz die Angabe "Darmverschluß" durch "Lähmung der Darmmotilität" (paralytischer Ileus) zu ersetzen, siehe Fachinformation, sonstige Hinweise.

11. Folgende Nebenwirkungsaussagen sind aufzunehmen:

"[REDACTED] kann auf den Hormonhaushalt einwirken. Diese können sich in Form von Brustschmerzen, Spannungsgefühl in der Brust, Vergrößerung der Brustdrüse und Milchfluß äußern. Über eine gestörte Prolaktinsekretion kann es bei der Frau darüber hinaus zu Störungen bzw. Verlust der Monatsblutungen, beim Mann zur Abnahme von Libido und Potenz kommen. Diese Störungen bilden sich nach Absetzen des Präparates in der Regel in kurzer Zeit wieder zurück."

12. In der Fachinformation ist das Adjektiv "benigne" vor "Repolarisationsstörungen" zu streichen.

IV. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

1. Die Angabe "Anti-Parkinson-Mittel" im 1. Absatz ist durch "Anti-Parkinson-Mittel mit anticholinergischer Wirkung" zu ersetzen.
2. Der zweite Absatz "Bei gleichzeitiger Gabe auf das Atemzentrum" ist folgendermaßen umzuformulieren: "Bei gleichzeitiger Gabe von zentraldämpfenden Wirkstoffen, wie Barbiturate und Opiate, kann deren hemmende Wirkung auf die atmungsregulierenden Strukturen verstärkt werden."
3. Der vierte Satz "Dagegen kann sich... Blutdrucksenkung vermindern" ist folgendermaßen umzuformulieren: "Zotepin kann die Wirkung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie z.B. Guanetidin, abschwächen".
4. In der Gebrauchsinformation sollte die Angabe über Anticholinergika möglichst laienverständlich formuliert bzw. ergänzt werden.
5. Der sechste Satz "Arzneimittel, die entsprechend Dopamin wirken..." ist folgendermaßen einzuschränken: "Bei Kombinationstherapie mit Levodopa vermindert Zotepin die Levodopa-Wirkung".
6. Der siebte Satz "Zusammen mit Arzneimitteln, die Dopamin entgegengesetzt wirken..." ist folgendermaßen umzuformulieren: "Bei gleichzeitiger Anwendung von Zotepin und Arzneimitteln mit antidopaminergischer Wirkung (wie z.B. Metoclopramid, ...) können die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen verstärkt werden."

7. Der Satz "Die Kombination mit Pentetrazol... Krampfanfällen..." ist folgendermaßen umzuformulieren:
"Die Kombination mit Pentetrazol sollte wegen Auslösung von Krämpfen vermieden werden".

V. Dosierung

Die Dosierempfehlungen sind entsprechend der unter den Anwendungsgebieten gemachten Einschränkungen zu streichen. Der erste Satz kann beibehalten werden.

Es sind nachfolgende Angaben aufzunehmen:
"Soweit nicht anders verordnet, beträgt die Tagesdosis 75 bis 150 mg [REDACTED], auf mehrere Einzelgaben verteilt.

Bei stationärer Behandlung kann die Dosis erhöht werden, darf jedoch die Gesamttagesdosis von 450 mg [REDACTED] nicht überschreiten."

VI. Eigenschaften, inoffizieller Teil der Gebrauchsinformation

Die Aussagen dieses Abschnittes sind sachlich richtig zu überarbeiten. Insbesondere stimmen die Angaben im 2., 3. und 5. Absatz (Wirkprofil, Nebenwirkungen) inhaltlich nicht mit den Ergebnissen der klinischen Studien überein. Lediglich die Aussagen im 1. und 4. Absatz sind zutreffend.

VII. Fachinformation

In der Fachinformation sind nachfolgende Änderungen vorzunehmen:

1. Nebenwirkungen

- Die Angabe "Dysarthrie" ist durch "laryngeale und pharyngeale Spasmen" zu ersetzen.
- "Beim Auftreten einer Akathisie ist die Dosis von [REDACTED] zu reduzieren bzw. auf ein anderes Neuroleptikum umzustellen". Die Aussagen der Zusatzmedikation mit Tranquilizern ist zu streichen.

2. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

- Der Satz "Nach der Einnahme hoher Dosen" ist durch folgenden Satz zu ersetzen: "Bei Intoxikation mit [REDACTED] können folgende Symptome auftreten".

- Unter den Symptomen sind "Erregungszustände" zusätzlich aufzunehmen.

Folgende Aussage zu einer möglichen Mehrfachintoxikation ist aufzunehmen:

"Grundsätzlich sollte im Falle einer Überdosierung und Intoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, daran gedacht werden, daß eine Mehrfachintoxikation vorliegen kann."

- b) Unter "Therapie von Intoxikationen" sind folgende Aussagen zu ergänzen:

Nach der Aussage zur Anwendung von Physostigminsalicylat ist folgende Information aufzunehmen:

"Die routinemäßige Anwendung von Physostigminsalicylat kann wegen der kurzen Wirkungsdauer und schweren Nebenwirkungen nicht empfohlen werden".

3. Pharmakologische Eigenschaften

Nach dem 1. Absatz sind die nachfolgenden werbewirksamen Aussagen zu streichen, da sie weder thematisch noch inhaltlich mit den Ergebnissen der klinischen Studien übereinstimmen. Die Angaben aus der japanischen Produktinformation sind zu berücksichtigen.

4. Pharmakokinetik (Nachlieferung vom 28.02.1989)

Im 1. Satz ist der Halbsatz "und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert" zu streichen.

Fügen Sie danach folgende Aussage aus dem 2. Absatz ein "Die systemische Verfügbarkeit liegt in Folge hoher First-pass-Metabolisierung bei lediglich 7 - 13 %."

Im 3. Absatz sind folgende Aussagen zu streichen:

- Im 2. Satz "bei einem Verhältnis Plasma : Gewebe von 1 : 2",
- im 4. Absatz "das Verhältnis Blut : Plasma beträgt 0,734",
- im 6. Absatz ist der 2. Satz wie folgt zu formulieren: "Im Tierversuch erfolgt die Elimination der Metabolite überwiegend in der Galle und Ausscheidung über die Faeces",

- im 7. Absatz ist der Halbsatz des 1. Satzes "die sich während der Behandlung als nützlich erweist" zu streichen,
- im 9. Absatz ist die Angabe "allmählich" zu streichen.

5. Bioverfügbarkeit

- a) Es ist "... oral eingenommene Lösung von Zotepin..." zu formulieren.

B) Dem BGA sind Ergebnisse einer neuroendokrिनologischen Langzeitstudie (1 Jahr Dauer mit dreimonatiger Beobachtungsperiode nach Absetzen von [REDACTED] im Vergleich zu einem Standard-neuroleptikum innerhalb von 4 Jahren nachzureichen.

[REDACTED]

Protokollanhang vom 22. Mai 1989

- 13 -

██████ und ██████ verlassen die Sitzung.

TOP 3.7: Zulassungsantrag ██████ (Bearb.-Nrn. ██████;
3. Phase)

██████ berichtet über dieses trizyklische Neuroleptikum, zu dem die Kommission im August 1987 bereits gehört worden sei. Amt und Kommission hätten damals einvernehmlich für eine Versagung plädiert. Seinerzeit habe nahezu ausschließlich Erkenntnismaterial aus Japan vorgelegen. Eine Übertragung auf deutsche Verhältnisse sei problematisch gewesen, so daß das klinische Wirkprofil nicht beurteilt werden können. Auch der Metabolismus sei unzureichend abgeklärt gewesen. Der Hersteller habe jetzt neues Erkenntnismaterial eingereicht. Darunter befänden sich auch 3 in Deutschland durchgeführte Doppelblindstudien und pharmakokinetische Daten. Das Amt halte die damaligen Mängel jetzt für ausgeräumt. Da der Hersteller nicht alle in der japanischen Produkt-Information enthaltenen Sachverhalte in die deutschen Gebrauchs- und Fachinformationen übernommen habe, solle die Zulassung mit der Auflage verbunden werden, die fehlenden Angaben im deutschen Text zu ergänzen. Außerdem solle der Einfluß auf die Prolaktinsekretion anhand einer neuroendokrinologischen Langzeitstudie untersucht werden.

██████ kann sich der grundsätzlichen Beurteilung anschließen, die vom Amt als Auflage vorgesehene Aufzählung der "Gegenanzeigen" sei für ihn jedoch nicht in jedem Fall nachvollziehbar. Insbesondere die Einstufung als absolute Kontraindikation sei in Einzelfällen schwerlich begründbar.

Durch eine solche Reglementierung werde das Präparat kaum einsetzbar.

██████ erwartet keinen großen Erkenntniszuwachs durch die Ergebnisse der neuroendokrinologischen Langzeitstudie. Es sei bekannt, daß Antidopaminergika die Prolaktinsekretion erhöhten.

██████ gibt zu bedenken, daß das Präparat in Japan seit Jahren zugelassen sei und daß über 7 000 Patienten in dortige Prüfungen einbezogen worden seien. Für Deutschland lägen dem BGA lediglich Daten zu 60 Patienten vor. Die Abgleichung mit der japanischen Produkt-Information halte er deshalb für gerechtfertigt, weil sie anhand eines größeren Datenpools erstellt worden sei.

- 14 -

■■■■■ ist der Ansicht, daß "Hypertonie" und "Neigung zu Thrombosen" keine absoluten Kontraindikationen seien. Auch ein "Entzugssyndrom nach Psychopharmakaeinnahme" sollte nicht als eine solche geführt werden. Hier sei eine differenziertere Aufzählung erforderlich. "Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose" könnten nicht einfach als absolute Gegenanzeige aus der japanischen Produkt-Information übernommen werden, da dieses Krankheitsbild in Japan anders definiert sei.

■■■■■ schlägt vor, die "Hypertonie" als Gegenanzeige zu streichen. Statt dessen sollte unter "Nebenwirkungen" in einem Warnhinweis auf mögliche orthostatische Dysregulationen aufmerksam gemacht werden.

■■■■■ schlägt vor, mit der "Neigung zu Thrombosen" und der "Prostatahypertrophie" analog zu verfahren: statt als "Gegenanzeige" sollten diese Punkte in einem Warnhinweis unter "Nebenwirkungen" angesprochen werden. Dabei solle "Prostatahypertrophie" durch "manifeste Harnverhaltung" ersetzt werden.

■■■■■ schlägt vor, den "Morbus Parkinson" als Kontraindikation zu streichen. Statt dessen solle unter "Nebenwirkungen" ein Hinweis formuliert werden.

■■■■■ schlägt vor "Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose" nicht als Gegenanzeige aufzuführen. Diesbezüglich verhalte sich das Zotepine wie andere Neuroleptika. Ein Hinweis unter "Nebenwirkungen" sei vorstellbar.

Frau ■■■■■ schlägt vor, die "Gegenanzeigen" wie bei anderen Neuroleptika zu formulieren.

■■■■■ schlägt vor, die "Nebenwirkungen" wie bei Phentiazinen zu formulieren.

■■■■■ ■■■■■ und ■■■■■ weisen darauf hin, daß man die japanischen Verträglichkeitsdaten zu Phentiazinen nicht einfach auf deutsche Verhältnisse übertragen dürfe.

■■■■■ schlägt vor, eine Arbeitsgruppe unter Federführung ■■■■■ einzusetzen, die es übernehmen solle, bis zur nächsten Sitzung die Abschnitte "Gegenanzeigen" und "Nebenwirkungen" konsistent zu formulieren.

Die Kommission ist mit diesem Vorschlag einverstanden.

██████████ erklärt sich bereit, in der Arbeitsgruppe mitzuarbeiten, da er der Ansicht ist, daß die in der Fachinformation enthaltenen Aussagen zur Beeinflussung des Hormonhaushalts zu vage formuliert seien.

██████████ wird in der Arbeitsgruppe mitarbeiten.

Die Kommission bricht an dieser Stelle die Diskussion ab. Die eingesetzte Arbeitsgruppe wird in der nächsten Sitzung einen Formulierungsvorschlag für die Punkte "Nebenwirkungen" und "Gegenanzeigen" vorlegen.

Votum: keines

TOP 3.8: Zulassungsantrag ██████████ L Tropfen (Bearb.-Nr. ██████████; Parallelimport)

██████████ erklärt, daß dieses aus Belgien parallelimportierte Arzneimittel mit dem des Voranmelders identisch sei.

Das Amt beabsichtige die Zulassung und bitte um Zustimmung.

Die Kommission votiert für die Zulassung.

Votum: 14/-/2

Offentliche Verkehrsmittel
Buslinie 620 und 621
Haltestellen der Linie 620
Kliniken, Kliniken-Hauptpforte,
Nervenlinik
Haltestelle der Linie 621
Kliniken

Vorschlag für die Formulierung der Passage über die
Gegenanzeigen in der Gebrauchsinformation für

" [REDACTED]

[REDACTED] darf nicht angewendet werden bei:

Überempfindlichkeit gegenüber diesen oder verwandten Wirkstoffen
(z.B. Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ und vom Thioxanthen-Typ)
Akuter Vergiftung mit Alkohol, Schmerzmitteln, Schlafmitteln
oder Psychopharmaka

Verminderte Leistung des blutbildenden Systems

Schwangeren oder stillenden Frauen. Behandlung aber möglich, wenn abge-
stillt wurde.

[REDACTED] darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet
werden bei:

Leber-und Nierenschädigung

Vorschädigung des Herzens

Geschwülsten der Brust sowie Prolactin-abhängige Tumoren

Stark erniedrigtem oder erhöhtem Blutdruck sowie Kreislauf-
regulationsstörungen

Erkrankungen des Gehirns sowie Anfallsleiden

Parkinsonsche Erkrankung

Chronischen Atembeschwerden und Asthma

Vergrößerung der Vorsteherdrüse , Harnverhalten

Grünem Star

Verengung des Magenausgangs

Vorschlag für die Formulierung der Passage über Gegenanzeigen
in der Fachinformation für " [REDACTED] "

[REDACTED] darf nicht angewendet werden bei:

Überempfindlichkeit gegenüber diesem oder verwandten
Neuroleptika, insbesondere vom Phenothiazin- und Thioxanthen-
Typ.

Akuter Alkohol-, Opiat-, Hypnotika- oder Psychopharmaka-
intoxikation

Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems

Schwangeren und stillenden Frauen. Nach Abstillen ist eine
Behandlung mit [REDACTED] möglich.

Bei Kindern.

Hinweis: Vor der Behandlung mit trizyklischen Neuroleptika ist
das Blutbild auch einschl. des Differentialblutbildes zu
kontrollieren. Bei pathologischen Blutwerten darf keine Behand-
lung mit trizyklischen Neuroleptika erfolgen.

[REDACTED] darf nur unter besonderer Vorsicht angewandt werden
bei:

Leber- und Niereninsuffizienz

Kardialer Vorschädigung

Mammatumoren, prolaktinabhängigen Tumoren

Schwerer Hypotonie und Hypertonie

Orthostatische Dysregulation

Hirnorganischen Erkrankungen und Anfallsleiden

Morbus Parkinson

Chronischen Atembeschwerden und Asthma

Prostatahypertrophie, Harnverhalten

Glaukom

Pylorusstenose

Patienten mit wahnhafter Depression sollten [REDACTED] nur
zusammen mit einem Antidepressivum verabreicht werden.

Universitätsklinikum Steglitz
Frauenklinik und Poliklinik
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie,
Sterilität und Familienplanung

An das
Bundesgesundheitsamt
- Arzneimittelinstitut -
z.Hd. Herrn Dr. [redacted]
Postfach 33 00 13
1000 Berlin 33

Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes	
30.06.1989	GIK
AZ: 7/40-03	GN
Nr: 6423/89	

Telefon/Durchwahl: (030) 798

Intern: FU 94

Senat 99294

Telex: 184873 uklin

Handwritten notes: *GIK 4.7*, *GN 6.7*, *GIK 7*

Ihr Zeichen Ihre Nachricht vom Unser Zeichen Datum
26.6.1989

Betr.: Indikationskatalog der Kontraindikationen von [redacted] in der Gebrauch- und Fachinformation

Sehr geehrter Herr [redacted],

in Ermangelung des Standardtextes für fluphenacinhaltige Arzneimittel tue ich mich etwas schwer mit den von mir erwarteten Korrekturvorschlägen zu o.a. Präparat.

Der von [redacted] erarbeitete Vorschlag weicht von dem Ihren (Weißbuch Seite 3) nicht unerheblich ab. Aus Zuständigkeitsgründen kann ich mich in die daraus resultierende Diskussion nicht einschalten und muß mich auf 2 Punkte beschränken.

- Die von Ihnen auf Seite 4 des Weißbuches vorgeschlagenen Formulierungen unter Punkt 4a und b erscheint mir besser als die Formulierung "schwangeren und stillenden Frauen. Nach Abstillen ist eine Behandlung mit [redacted] möglich".

- Bei den relativen Kontraindikationen sollte als zusätzlicher Punkt zwischen Geschwülsten der Brust und stark erniedrigten und erhöhten Blutdruck eingefügt werden: Frauen mit Zyklusstörungen und Prolaktinvermehrung im Blut bzw. Hyperprolaktinämie. ✓

Erlauben Sie mir nochmals den Hinweis, daß der auf Seite 6 des Weißbuches von Ihnen geforderte Zusatz unter Punkt 11 zu definitiv formuliert ist. Besser wäre: diese können sich in Form von Brustschmerzen, Spannungsgefühlen in der Brust äußern. Im nächsten Satz sollte zumindest in die Fachinformation aufgenommen werden: über eine gestörte Prolaktinsekretion kann es bei der Frau darüber hinaus zu Störungen bzw. Verlust der Monatsblutungen, beim Mann zur Abnahme von Libido und Potenz kommen. ✓

Dann natürlich der Nachsatz: diese Störungen bilden sich nach Absetzen des Präparates in der Regel nach kurzer Zeit wieder zurück.

Mit freundlichen Grüßen

Kaumann



I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Bundesgesundheitsamt

Seestraße 10

1000 Berlin

Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes	
01.09.1989	575 21 4.9.119
Nr.:	
Nr.:	

Aktenzeichen

Tel.-Durchwahl 17-

Datum 28.08.1989

Sehr geehrter

ich habe im Anschluß an die Sitzung noch einige Formulierungen mit Frau Gundert abgesprochen; will Ihnen aber, wie versprochen, meinen Beitrag zum Thema noch kurz einmal schriftlich wiederholen.

In der Gastroenterologie wurden die zahlreichen Arbeiten über in den letzten Jahren mit Interesse verfolgt. Diese Substanz aus der Reihe der Benzamide setzt uns in die Lage, motorische Störungen im Magen-Darmtrakt zu beeinflussen. Diese sind zahlreich und die bisherigen therapeutischen Möglichkeiten waren begrenzt.

Das besondere an dieser Verbindung ist der Angriffspunkt: Im Gegensatz zu den meisten Spasmolytika, die über den Vagus wirken oder die Dopamin-Antagonisten Metoclopramid (Paspertin) und Domperidon (Motilium) wirkt direkt am intrinsischen Nervensystem, dem Plexus myentericus Auerbachi. Es setzt dort spezifisch Acetylcholin in den Synapsen frei und zwar offenbar in dem Rhythmus, wie er dort physiologisch ist. Dieses intrinsische Nervensystem des Magen-Darmtraktes, dessen Anzahl von Neuronen dem des gesamten Rückenmarks entspricht, ist entscheidend für den geregelten Ablauf der motorischen Vorgänge verantwortlich. Es ist besonders wichtig für die propulsive Bewegung.

Die Wirkung von d gilt für alle Teile des Gastrointestinaltraktes: im Oesophagus wird die propulsive Peristaltik und damit die Clearance des Inhaltes und zurückgeflossenen Magensaftes gesteigert und der Tonus des unteren Oesophagus sphinkters erhöht; die Motorik des Magenansatzes wird stimuliert, welche für die Entleerungsfunktion besonders wichtig ist. Die Passagezeit durch Dünndarm und Colon wird ebenfalls beschleunigt.

Es gibt nun eine Reihe von Erkrankungen auf motorischer Basis, die spezifisch mit behandelt werden können und deren erfolgreiche Langzeitbehandlung offenbar nur mit möglich ist. Hierzu rechnen die diabetische Gastroparese und die intestinale Pseudoobstruktion. Andere Anwendungsgebiete am Magen

sind die postoperative Atonie und die Sklerodermie sowie die Refluxkrankheit der Speiseröhre. Bei letzterer wird im Gegensatz zur indirekten Behandlung durch Hemmung der Magensäuresekretion direkt die motorische Störung behandelt. Für alle diese Indikationen liegen gut dokumentierte Studien vor. Diese Indikationen sind somit unproblematisch.

Es gibt aber ein zweites wichtiges Indikationsgebiet: die Behandlung funktioneller Syndrome auf dem Boden motorischer Fehlsteuerung. Die Definition und Diagnose solcher funktionellen Syndrome ist sehr viel schwieriger, weil ihr objektiver Nachweis problematisch ist. Es gibt zwar einige relativ aufwendige und komplizierte Techniken, mit denen man motorische Phänomene objektiv erfassen kann, diese eignen sich aber nicht für die Praxis und für die Diagnose im Alltag. Man ist deshalb im wesentlichen auf die Anamnese und den Ausschluß organischer Ursachen angewiesen.

Für die außerordentlich verbreiterten Störungen im Oberbauch - dem postprandialen Druck, Völlegefühl, Blähungen, Brennen und Übelkeit - hat man nach Ausschluß eines Ulcus (sowie Gallen- und Pankreaserkrankungen) den Begriff der "non ulcer dyspepsia" geprägt. In Deutschland ist diese Bezeichnung - nicht ulceröse Dyspepsie - ungebräuchlich und man spricht vom "Reizmagen". Hier schien mir ein strittiger Punkt zwischen BGA und Firma vorzuliegen - die Firma möchte diese Indikation in die Liste einbeziehen, das BGA hat Bedenken. Ich habe mir deshalb die Mühe gemacht, alle Placebo-kontrollierten [REDACTED]-Studien über die non-ulcer dyspepsia durchzusehen. Es sind zehn Arbeiten mit insgesamt 341 Patienten. In allen diesen Studien war [REDACTED] dem Placebo überlegen, in neun statistisch signifikant, in einer mit 12 Patienten war die Signifikanz wegen der kleinen Zahl nicht erreicht.

Es gibt dann noch eine offene multizentrische Feldstudie von Rösch (Frankfurt) mit 367 Patienten, welche offenbar soeben erst ausgewertet worden ist und auch ein positives Ergebnis gebracht hat. Da bei solchen offenen Studien funktioneller Störungen der Placeboeffekt sehr groß ist, ist die Wertigkeit dieser Studie jedoch nicht so hoch anzusetzen wie der der erwähnten kontrollierten Studie.

Was an den kontrollierten Studien ferner auffällt, ist die außerordentlich niedrige Komplikationsrate. Es werden lediglich manchmal Durchfälle beschrieben, sonst keine Unterschiede zur Placebogruppe. Dies ist im Gegensatz zu den beiden anderen motorisch wirksamen Medikamenten, dem Metoclopramid und dem Domperidon.

Das konkret vorliegende Problem ist nun das, daß in das Indikationsspektrum offenbar bislang nur die Gastroparese aufgenommen

ist. Es ist zwar nachgewiesen worden, daß bei etwa der Hälfte der Patienten mit funktionellen Magenbeschwerden die Magenentleerung verlangsamt ist, von einer "Gastroparese" im engeren Sinne kann dabei aber keine Rede sein. Herr Rösch läßt sich in einer gutachterlichen Stellungnahme ausführlich zu diesem Punkte aus und kommt zu dem Schluß, daß man die nicht ulceröse Dyspepsie unter der Bezeichnung: Reizmagen vom Dysmotilitätstyp mit aufnehmen sollte. Dies ist auch meine Meinung.

Dasselbe gilt jedoch nicht für die andere verbreitete funktionelle gastrointestinale Störung: die Obstipation. Zwar wurde auch hier gezeigt, daß die Colonpassage beschleunigt wird. Dies könnte für Fälle mit verlangsamtem Colons transit sehr wichtig sein. Der Obstipation können jedoch verschiedene Ursachen zugrunde liegen: die vielen Fälle der eingebildeten "Pseudobstipation", die Störung der Stuhlentleerung (herabgesetzte Sensitivität, fehlende Relaxation der Schließmuskeln). Es gibt zu diesen Punkten bislang zu wenig differenzierte Studien mit [REDACTED] als daß man diese Indikation zum jetzigen Zeitpunkt mit einbeziehen könnte.

Der letzte Punkt, auf den ich kurz eingegangen bin, sind die Nebenwirkungen.

Außer gelegentlichen Magenkrämpfen und Diarrhoen und passageren Kopfschmerzen und leichter Benommenheit, scheint es auf diesem Sektor nichts Gravierendes zu geben. Es wird eine eindrucksvolle Kasuistik geschildert: eine 23-jährige Frau nimmt mit einer Flasche Wein 540 mg Cisapird (das ist etwa die 100-fache Einzeldosis) zu sich. Es folgen heftige Krämpfe, Erbrechen und starke Durchfälle alle 4 - 5 Minuten. Unter Spasmolytika und Absaugen durch Magensonde lassen die Symptome nach zwei Stunden nach. Zu keinem Zeitpunkt bestand eine ernste Gefährdung, es trat keine zentralen Nebenwirkungen auf und es blieben keine Residuen zurück.

Bei der Niereninsuffizienz und der Leberzirrhose wird eine Halbierung der Dosis empfohlen. Dies beruht auf der Beobachtung, daß bei Niereninsuffizienz der Metabolit Nor-Cisapird akkumuliert. Dieser ist jedoch nur 1/6 so wirksam wie das [REDACTED], so daß Nebenwirkungen auch hier nicht zu erwarten sind. Bei Zirrhose war der Blutspiegel auf das Doppelte gegenüber der Norm erhöht. Bei der Anwendung in der Pädiatrie ist die Nebenwirkungsrate ebenfalls gering, es werden zwei Fälle mit 10 - 20-facher Überdosis beschrieben, bei denen keine oder nur geringe Nebenwirkungen auftraten. Als pädiatrische Indikationen werden chronische Regurgitation und stärkeres Erbrechen angegeben.

Die Interaktion mit anderen Medikamenten durch die schnelle Magen-Darmpassage scheint nicht sehr stark zu sein. Bei Epileptikern wurden Anfälle beobachtet, welche möglicherweise mit der [REDACTED]-Medikation in Verbindung stehen, ohne daß dieses jedoch ganz sicher zu klären war.

Zusammenfassung:

Ich empfehle die Zulassung von [REDACTED] und möchte mich in der

Formulierung der Anwendungsgebiete der Formulierung von Rösch
anschließen, wie sie auch auf einer gemeinsamen Sitzung über die
Nachlieferungen mit der Firma Janssen und dem BGA am 14.07.1989
erwähnt wird: Hauptanwendungsbereiche: gastrointestinale Motili-
tätsstörung wie Refluxkrankheiten, Gastroparese (diabetische,
postoperative Gastroparese), Reizmagen vom Dysmotilitätstyp und
intestinale Pseudoobstruktion.

Nach der Sitzung habe ich mit Frau Gundert die Formulierung für
die Gebrauchsinformation noch etwas modifiziert, die ent-
sprechenden Unterlagen können Sie bei ihr erfragen.

Mit den besten Grüßen

Dr. Flue

[REDACTED]

Anlage 8 zum Protokoll

G IV (abgestimmt mit Herrn Professor [REDACTED] am 21.08.1989)

Betr.: [REDACTED]

Indikationsformulierung für die Gebrauchsinformation

Zur Behandlung gestörter Bewegungsabläufe im Magen-Darm-Trakt wie:

- Rückfluß von Magensaft in die Speiseröhre (gastrooesophagealer Reflux)
- Verzögerung der Magenentleerung
 - = Magenentleerungsstörungen bei Zuckerkrankheit, nach Operationen (diabetische Gastroparese, postoperative Gastroparese)
 - = Magenentleerungsstörungen bei besonderen Formen des Reizmagens (Dysmotilitätstyp)
- funktioneller Darmverschluß (intestinale Pseudoobstruktion)

Anlage 9 zum Protokoll

Pressemitteilungen
für
Kommission A

bundesgesundheitsamt

Zur Kanzlei:	28. Juli 1989
Gefertigt:	28. Juli 1989
Gelesen:	
Abgesandt:	28. Juli 1989
Anlagen:	Stück

/ROD

dr. madaus gmbh + co
ostmerheimer str. 198
d-5000 koeln 91

nachrichtlich:
an alle stufenplanbeteiligte
inland

fs-nr. 624
gesch.-z.: g roem 5 arab 7-7251-01-
35797/89

berlin, den 28.07.1989/rod

abwehr von arzneimittelrisiken, stufe roem 2
hier: cronassial, injektionsloesung zul.-nr. 3573.00.00

b e s c h e i d

sehr geehrte damen und herren,

auf ihren antrag vom 27.07.1989 wird hiermit das ruhen der
zulassung des o.a. arzneimittels befristet bis zum 31.12.1990
angeordnet.

aus medizinisch-fachlicher sicht bestehen seitens des bga
keine bedenken gegen die ihnen vorgeschlagenen verfahrens-
weisen zur fortfuehrung der klinischen pruefung.

mit freundlichen gruessen
im auftrag

dr. g. kreutz

038 14 01

bga presseudienst

herausgeber: referat presse + öffentlichkeitsarbeit — bundesgesundheitsamt — thielallee 88-92 — 1000 berlin 33 — tel. 8308-2775/2776/2777
presserechtlich verantwortlich: klaus jürgen henning

41/1989

bga-pressedienst

1. August 1989

BGA: Ruhen der Zulassung für Cronassial angeordnet

Das Bundesgesundheitsamt hat mit Bescheid vom 28.7.1989 auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens Dr. Madaus GmbH & Co., Köln, und mit sofortiger Wirkung das Ruhen der Zulassung für das Arzneimittel "Cronassial Injektionslösung" angeordnet. Das Ruhen der Zulassung ist bis zum 31.12.1990 befristet. Das Arzneimittel darf in dieser Zeit nicht in den Verkehr gebracht werden. Innerhalb dieser Frist entscheidet das Bundesgesundheitsamt auf der Grundlage des vorliegenden Erkenntnisstandes über das weitere Vorgehen.

Der Hersteller reagierte damit auf ein entsprechendes Schreiben des BGA vom 26.7.1989, in dem die Absicht mitgeteilt wurde, das befristete Ruhen der Zulassung für "Cronassial" anzuordnen. Im Rahmen des Stufenplanverfahrens erhält der Hersteller unter Fristsetzung Gelegenheit zur Stellungnahme zu den vom BGA für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.

"Cronassial" war im Juni 1985 vom Bundesgesundheitsamt mit der Anwendungsbeschreibung "Zur unterstützenden Behandlung nach Bandscheibenoperationen, bei Verletzungen des peripheren Nervensystems und bei Neuropathien alkoholischer, diabetischer oder urämischer Genese" zugelassen worden.

1987 leitete das Bundesgesundheitsamt ein Stufenplanverfahren gegen das Arzneimittel "Cronassial" ein. Vor dem Hintergrund von einzelnen Berichten über Symptome, die im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels "Cronassial" aufgetreten sind, hält das Bundesgesundheitsamt derzeit die Anwendung des Arzneimittels nur noch unter den Bedingungen der besonders strengen Überwachung in einer klinischen Prüfung für vertretbar. Die aufgetretenen Symptome sind bekannt als Guillain-Barré-Syndrom und stellen sich beim Patienten als Störungen der Funktion peripherer Nerven bis hin zur Nervenlähmung dar.

Bisher mit diesen injizierbaren Arzneimittel behandelten Patienten wird empfohlen, ein beratendes Gespräch mit ihrem Arzt zu erwägen. Sollten entsprechende Symptome aufgetreten sein, wird um Mitteilung durch die Ärzte gebeten.

ende bga-p

4 → A2 31/4.89

NYA 31/4.89

Kein Aniaz für den großen Aufschrei

Seit Monaten überschlugen sich die Gerüchte über das, was das Bundesarbeitsministerium als Negativliste für Arzneimittel alles in den Schubladen geheim aufbewahre. Endlich ist das Geheimnis gelüftet: Heraus kam nicht der gefürchtete Riesenberg, sondern ein Mäuslein.

Da ist nichts mehr von Indikationsgebieten zu lesen, die von der Kostenübernahme durch die Kassen ausgenommen werden könnten und dadurch zu harten Auseinandersetzungen in der Öffentlichkeit und bei den Versicherten führen würden. Man zieht sich auf eine Linie zurück, die leichter zu verteidigen ist. Es werden nicht mehr ganze Arzneimittel-Gruppen für Krankheiten ausgeschlossen, sondern einzelne Präparate. Dafür geht man allerdings die Gefahr ein, einzelne Präparate zu diskriminieren.

200 Millionen DM will das Ministerium einsparen. Es weiß selbst, und gibt das auch zu, daß die vorgelegte Liste der auszuschließenden Arzneimittel nicht restlos Einsparungen bedeutet. In den meisten Fällen werden die Präparate durch andere ersetzt, die weiter verschrieben werden und in der Leistungspflicht der Kassen bleiben. In anderen Fällen werden die Pharma-Hersteller den klar vorgezeichneten Weg gehen: Sie nehmen Substanzen aus ihren Kombinationspräparaten heraus und damit bleiben ihre Produkte in der Kassen-Leistungspflicht.

Das alles ist fast zwangsläufig. Insofern birgt der Verordnungsentwurf der Negativliste keine Überraschung. Er wird nicht zu einem Aufschrei der Empörung landauf und landab führen. Zumal diesmal die forschenden Pharmafirmen – jedenfalls in den meisten Fällen – kaum betroffen sind. Viel stärker ist es der OTC-Markt mit seinen Kombinationspräparaten: Arzneimittel, die ohnehin freiverkäuflich sind, aber auch zu Lasten der Krankenversicherung verschrieben werden können.

Vom Volumen der Einsparungen her wird es also keinen Aufschrei geben; von der Menge der betroffenen Arzneimittel ebenfalls keinen Aufstand, auch wenn einige Firmen natürlich überraschend und nicht gerade gerechtfertigt sehr hart getroffen werden.

Was zu Denken gibt, dürfte der angedeutete Trend sein, der ohnehin bei den Aktionen des Ministeriums und auch in den Reihen eines geringen Teiles der Wissenschaft deutlich wird: Der Kampf gegen die Kombinationspräparate findet eindeutig seine Fortsetzung. Mit dieser Negativliste ist sogar ein kräftiger und

Neues zu Tambocor: Cast-Studie wird im August veröffentlicht

„The paper is in press!“ Die Cast-Studie ist im Druck. Die Ergebnisse des „Cardiac Arrhythmia Suppression Trial“ werden in der Ausgabe vom 10. August des „New England Journal of Medicine“ publiziert werden. Für Pharmakologen, die sich mit der medikamentösen Therapie von Herzrhythmusstörungen beschäftigen, war dies wohl die wichtigste Nachricht, die sie von der IV. Weltkonferenz für Klinische Pharmakologie, die am Freitag zu Ende ging, mit nach Hause nehmen konnten.

Am Vormittag des Tages hatten sich in Heidelberg europäische und amerikanische Experten zu einem Meinungsaustausch getroffen. Wer gehofft hatte, dort würden alle Einzelheiten der Studie diskutiert, wurde enttäuscht. Sie wird, wie es für wissenschaftliche Zeitungen üblich ist, vom „New England Journal“ bis zum Tage des Erscheinens streng unter Verschuß gehalten.

Auf einer Pressekonferenz zeigte sich Professor Thomas Meinertz vom Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg, der am Donnerstag noch erhebliche Bedenken zur Methodik der Cast-Studie geäußert hatte, überzeugt von der Sorgfalt, mit der die Studie geplant und ausgeführt worden sei. Es gebe „keine Artefakte“; an den Ergebnissen der Studie führe kein Weg vorbei. „Cast ist die Jahrhundertstudie auf dem Gebiet der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie“, sagte Meinertz über die Studie.

Professor Raymond L. Woosley vom Georgetown University Medical Center in Washington, der an der Studie beteiligt war, äußerte auf der anschließenden Pressekonferenz Verständnis für die Verwirrung, die die Bekanntgabe von Teilergebnissen verursacht hatte. Die Studie sei begonnen worden, nachdem sich herausgestellt hatte, daß 90 Prozent der amerikanischen Kardiologen Antiarrhythmika bei Patienten nach einem Herzinfarkt anwendeten, ohne daß Gewißheit über

bensraten bestanden hätte.

Der Pharmakritiker Dr. Ulrich Moebius, Berlin, meinte, man hätte in der Bundesrepublik das Medikament nicht frühzeitig in die Hand des Allgemeinpraktikers geben sollen, sondern – wie dies in England und Schweden praktiziert worden sei – den Einsatz zunächst auf Kliniken beschränken müssen. Dem stimmte Meinertz insofern zu, als er meinte, das Medikament sei möglicherweise „zu scharf beworben“ worden. (Gemeint war damit das an der Studie beteiligte Flecainid (Tambocor), während das ebenfalls von einer Verdopplung der Todesrate gegenüber Placebo betroffene Encainid bei uns noch in der Zulassung steckt.) Vor der Cast-Studie habe es aber keinerlei Sicherheit über eine erhöhte Sterblichkeit bei Postinfarktpatienten gegeben, auch wenn es immer wieder Hinweise dafür gegeben hatte, daß antiarrhythmisch wirkende Substanzen mit Risiken behaftet sind.

In zehn Tagen wird man Genaueres wissen. Zu den Hauptkritikpunkten dürfte gehören, daß Patienten, deren Infarkt sechs Tage bis zwei Jahre zurücklag, eingeschlossen wurden, und daß neben den Klasse-Ic-Antiarrhythmika noch weitere Medikamente wie Beta-Blocker und Kalziumantagonisten eingesetzt worden waren.

An der Indikation für Flecainid dürfte sich kaum etwas ändern. Das Bundesgesundheitsamt hatte zunächst, als die Ergebnisse der Cast-Studie über die Presse bekannt geworden waren, die Indikation auf die Behandlung schwerer supraventrikulärer Tachyarrhythmien eingeschränkt. Diese Entscheidung wurde revidiert: In einem Rote-Hand-Brief teilte die Herstellerfirma 3-M-Medica GmbH Mitte Juni (D.N.Ä. vom 12. Juni) mit, daß Tambocor (Flecainid) zusätzlich bei lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien verschrieben werden dürfe. Die Einstellung auf Tambocor sollte stationär unter ständiger EKG-Überwa-

Informationen aus dem Bundesgesundheitsamt

Arzneimittelschnellinformationen

Lungenerkrankungen durch Tocainid?

Xylotocan®, ein 1981 zugelassenes Antiarrhythmikum mit dem Wirkstoff Tocainid, kann in Einzelfällen interstitielle Lungenerkrankungen hervorrufen. Darauf hat jetzt das in Berlin ansässige Bundesgesundheitsamt (BGA) in seinen „Arzneimittelschnellinformationen“ (Bundesgesundhbl. 5/89) aufmerksam gemacht. Bei längerfristiger Anwendung sollten daher in regelmäßigen Abständen Lungenfunktionsprüfungen vorgenommen werden, um den Beginn dieser unerwünschten Wirkung nicht zu übersehen. Die weitere antiarrhythmische Therapie mit Tocainid sei dann auf ihre medizinische Vertretbarkeit hin zu überprüfen.

Anwendungsgebiete des oral und parenteral verfügbaren Präparates sind ventrikuläre Arrhythmien, auch im

Zusammenhang mit Herzinfarkt, wenn andere Antiarrhythmika nicht gewirkt haben oder kontraindiziert sind. Tocainid führt insbesondere zu einer Verkürzung der Repolarisationsphase. Als unerwünschte Wirkungen werden neben intestinalen Beschwerden Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Ataxie, Tinnitus, Verwirrtheit und Halluzinationen beobachtet, die auf eine Wirksamkeit am ZNS zurückgeführt werden.

In einzelnen Berichten, so das BGA, wurden aber auch interstitielle Lungenerkrankungen beschrieben. Diese stellten sich als entzündliche und/oder fibrosierende Alveolitiden bis hin zu Lungenfibrosen dar. Diese Erkrankungen werden selten in Zusammenhang mit der Tocainid-Therapie ge-

bracht, weil die klinische Symptomatik zum Beispiel als „unspezifische chronisch-obstruktive“ Lungenerkrankung verkannt wird. Charakteristisch für den Beginn der Lungenfibrose ist die Kombination von erhöhtem Diffusionswiderstand und verminderter Lungendehnbarkeit. Total-, Vital- und Sekundenkapazität sowie der Lungengefäßwiderstand zeigen zunächst keine pathologischen Werte. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es dann zu einer Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes, einer Einschränkung der Total- und Vitalkapazität, einer Einschränkung der O₂-Diffusionskapazität und einer vermehrten intrapulmonalen venösen Zumischung.

Die Packungsbeilage von Xylotocan® wird entsprechend präzisiert.

Churg-Strauss-Syndrom durch Fluorochinolone?

Das Churg-Strauss-Syndrom (allergische Angiitis und Granulomatose, CSS) ist eine seltene, systemische, nekrotisierende Vaskulitis, die von anderen Vaskulitiden deutlich abgegrenzt werden kann. Dem Bundesgesundheitsamt vorliegende Berichte weisen darauf hin, daß ein CSS immunologisch bedingt durch Fluorochinolone ausgelöst werden könnte. In seinen „Arzneimittelschnellinformationen“ bittet das BGA die Fachkreise, bei der Behandlung von Infektionen mit diesen Substanzen auf die entsprechenden Symptome zu achten und sie dem Amt mitzuteilen.

Das Churg-Strauss-Syndrom ist klinisch charakterisiert durch eine Beteiligung der Atmungsorgane, die meistens vorliegt, bereits länger bestehen kann und zum Teil mit dem Auftreten der Vaskulitis abklingt (Asthma bronchiale, Bronchitis, Pneumonie). Akute klinische Symptome sind zudem Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit und starke Ge-

wichtsabnahme. Bluteosinophilie und histologisch nachweisbare eosinophile Infiltrate besonders der Lunge, aber auch anderer Organe, sowie intra- und extravasale Granulome sind weitere Charakteristika. Im Zusammenhang mit einem CSS treten außerdem Hautreaktionen (Petechien, Purpura), Mononeuritis multiplex und Polyneuritiden, Veränderungen des Nasen-Rachen-Raumes (Rhinitis, Nasenpolypen), Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen, Veränderungen des Lungengewebes, Übelkeit, Durchfall, seltener Nieren- und Leberfunktionsstörungen, ZNS-Störungen, Beeinträchtigungen der Seh- und Hörfähigkeit auf. Die Pathogenese des CSS ist nicht gesichert, es wird ein immunologisches Geschehen angenommen. Exogene Allergene als Auslöser werden vermutet.

In zwei Berichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen wird einmal im Zusammenhang mit einer Ofloxacin-Behandlung und zum anderen bei

einer Ciprofloxacin-Therapie das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms beschrieben. In weiteren Berichten werden jeweils mehrere CSS-Teilsymptome angegeben. Bei entsprechenden Beobachtungen sollten die Berichte an das BGA eine Beschreibung der Anamnese, des akuten Krankheitsbildes und der diagnostisch wichtigen Laborwerte enthalten. Berichtsbogen können dem Deutschen Ärzteblatt entnommen oder angefordert werden beim Bundesgesundheitsamt, Postfach 330013, 1000 Berlin 33.




2

1. Verbraucher- und Arzneimittelrisiken

Dital 7/89

Schutz vor Zecken

Anti-Mücken-Mittel halten auch andere Plagegeister fern. Ihr Geruch ist für Insekten unerträglich – auch für Zecken. Selbst vor dem Stich der Sandfliege sind Sie mit Sprays und Lotionen sicher

Mittel, die eigentlich Mücken abwehren sollen, haben einen Neben-
effekt: Sie schützen auch vor Zecken und vor der Sandfliege. Beide sind viel bedrohlicher als Mücken. Der Biß der Zecke verursacht im schlimmsten Falle eine Gehirnhautentzündung. Die Sandfliege (sie ist in den Tropen beheimatet, taucht aber auch am Mittelmeer auf) kann die Leishmaniose übertragen. Diese Krankheit schädigt Leber und Milz. Zeckenbisse drohen vor allem Spaziergängern oder Beerensammlern im Wald. Wer sich mit Mücken-Spray oder -Lotion (z. B. Autan) schützt, den lassen auch die Zecken bis zu zwei Stunden nach dem Auftragen des Mittels in Ruhe. Förster und Waldarbeiter in gefährdeten Gebieten sollten sich vorbeugend impfen lassen. 

Scrip 14/8.89

"Balkanisation" of the EEC

The development which the UK research-based pharmaceutical industry fears from the creation of the European single market is the possibility that drug regulatory decisions will not be reliably based on scientific criteria.

A senior UK executive pointed out the possibility of this "Balkanisation", as he termed it, to *Scrip*, by citing the recent concertation procedure episode relating to Proleukin (EuroCetus' interleukin-2), when the UK voted against the product, but the West German representative, who was also supposed to vote against it following the advice of the BGA experts, voted for it (*Scrip* No 1424, p 3). When called to account by the BGA's external advisory committee, Commission A, the official could only respond that he had voted in the interests of European solidarity. The Commission pointed out that he could have shown equal European solidarity by voting with the UK.

The effect for the West Germans and EuroCetus of the vote is that the BGA will use the device of a public law contract, under which the manufacturer agrees to highly restrictive approval terms which are not possible under the Medicines Act.

DNA 9/8.89

Keine Angst vor Kortison?

Intraartikulär applizierte Kortikoidinjektionen sind besser als ihr Ruf, stellte Professor Hanns Kaiser, Augsburg, auf einer rheumatologischen Fortbildungsveranstaltung in München fest. Bei strenger Indikation und Beachtung einiger wichtiger Handhabungsregeln tritt das Risiko weit hinter den therapeutischen Nutzen zurück.

Als vertretbare Indikationen nannte Kaiser persistierende Entzündungen in einem oder wenigen Gelenken, exsudative Arthritis bei Gicht oder Pseudogicht, aktivierte Arthrosen, Hydrops articulorum intermittens (allergisch bedingte Gelenkwasersucht) und als Zusatz zu einer Synovia-Orthese.

Nicht sinnvoll ist eine intraartikuläre Kortikoidinjektion bei Arthrosen ohne Entzündungsreaktion, bei ständig rezidivierenden Ergüssen oder bei periartikulären Weichteilerkrankungen. Absolut kontraindiziert ist die Maßnahme im Falle einer bakteriellen Arthritis, bei gelenksnahen bakteriellen Infektionen oder schweren Allgemeininfektionen sowie bei spontaner, beziehungsweise therapiebedingter Blutungsneigung. Aufgrund der ho-

hen mechanischen Belastung des Hüftgelenks ist eine Kortikoidinjektion dort pauschal abzulehnen, da dann die Gefahr einer iatrogenen Knorpelschädigung (Hüftkopfnekrose) überdurchschnittlich hoch ist.

Wichtig sei, so Kaiser, die Injektionen streng aseptisch durchzuführen. Die Kortikoiddosis sollte niedrig gewählt werden und die Lösungsmenge gelenkspezifisch so gering sein, daß sie vorwiegend intraartikulär verbleibt und nicht übermäßig ausgeschwemmt wird. Wenn überhaupt, sollte eine Injektion nicht früher als nach vier Wochen wiederholt werden. Bevor injiziert wird, ist grundsätzlich zu aspirieren, um sicher zu gehen, daß sich die Nadel auch tatsächlich frei im Gelenk befindet. Schließlich sind Kortikoidrefluxe zu vermeiden. Unter Beachtung dieser Verhaltensregeln sind die Risiken einer solchen Behandlung gering. In Einzelfällen sind jedoch Folgen wie bakterielle Infekte, kristalline Synovialitis, Knorpelschädigung, Knorpel- und Knochennekrosen, humorale Allgemeinwirkungen, periartikuläre Verkalkungen oder lokale Hautatrophien denkbar. ws