

**3. BEKANNTMACHUNG ZUR ANZEIGE
VON NEBENWIRKUNGEN,
WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN UND
ARZNEIMITTELMISBRAUCH
NACH § 29 ABS. 1 SATZ 2 BIS 8 AMG**

15. Mai 1996

(BAnz. Nr. 97 vom 25. Mai 1996, S. 5929)

INHALTSVERZEICHNIS

1. ANWENDBARKEIT.....	4
1.1. SACHLICHER UND ZEITLICHER ANWENDUNGSBEREICH.....	4
1.2. PERSONENKREIS.....	4
2. BEGRIFFSBESTIMMUNGEN.....	4
2.1. NEBENWIRKUNG.....	4
2.2. SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNG.....	5
2.3. UNERWARTETE NEBENWIRKUNG.....	5
2.4. UNERWARTETE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNG.....	6
2.5. UNERWÜNSCHTES EREIGNIS.....	6
2.6. VERDACHTSFALL.....	6
2.7. WECHSELWIRKUNGEN MIT ANDEREN MITTELN.....	7
2.8. MIßBRAUCH VON ARZNEIMITTELN.....	7
2.9. 15-TAGE-BERICHT.....	7
2.10. TABELLEN NACH CIOMS.....	7
2.11. FRISTENBEGINN.....	8
2.12. ANGEHÖRIGER EINES GESUNDHEITSBERUFES.....	8
3. NEBENWIRKUNGEN VOR DER ZULASSUNG.....	8
4. NEBENWIRKUNGEN NACH DER ZULASSUNG.....	9
4.1. ALLGEMEINE REGELN DER ANZEIGE.....	9
4.2. NEBENWIRKUNGEN VON IM VERKEHR BEFINDLICHEN ARZNEIMITTELN.....	10
4.2.1. <i>Spontanberichte zu national zugelassenen Arzneimitteln</i>	10
4.2.2. <i>Spontanberichte zu zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln</i>	12
4.2.3. <i>Nebenwirkungen aus Studien</i>	12
4.2.4. <i>Einzelfallkasuistiken aus der wissenschaftlichen Literatur</i>	12
4.3. NEBENWIRKUNGEN NACH ENDE DES INVERKEHRBRINGENS.....	13
5. WISSENSCHAFTLICHE BEWERTUNG.....	13
5.1. VORZULEGENDE UNTERLAGEN.....	13
5.2. BEWERTUNG EINES EINZELFALLBERICHTES.....	13
5.3. DIE BEWERTUNG VON RELATIVEN HÄUFIGKEITEN BESTIMMTER NEBENWIRKUNGEN AUS SPONTANBERICHTEN.....	14
5.4. BEWERTUNG VON STUDIEN UND IHREN ERGEBNISSEN.....	14
6. VERTRAULICHE BEHANDLUNG VON BERICHTEN.....	14
7. PERIODISCHE BERICHTE.....	15

ANLAGEN

1. Tabelle nach CIOMS in deutsch und englisch
2. Formular BGA 643 "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" an das BfArM
- 2a. Formular "Bericht über Nebenwirkungen" an das Paul-Ehrlich-Institut
- 2b. Formular für Berichte betreffend Blut und Blutprodukte an das Paul-Ehrlich-Institut
3. CIOMS Form "Suspected Adverse Reaction Report"

1. Anwendbarkeit

1.1. Sachlicher und zeitlicher Anwendungsbereich

Die vorliegende Bekanntmachung betrifft die Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie häufigen oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachteten Mißbrauch von Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind.

Die Pflicht des pharmazeutischen Unternehmers, bei Änderung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes eine Anzeige nach § 29 Abs. 1 Satz 1 AMG zu erstatten, bleibt unberührt.

1.2. Personenkreis

Die Anzeigepflicht ist nach Antragstellung vor Zulassung eines Arzneimittels vom Antragsteller und nach der Zulassung vom pharmazeutischen Unternehmer zu erfüllen. Anzeigepflichtigen nach § 29 Abs. 1 Satz 8 AMG hat derjenige zu erfüllen, der eine klinische Prüfung veranlaßt oder durchführt. Auf die persönliche Verantwortung des Stufenplanbeauftragten nach § 63 a Abs. 1 Satz 3 AMG wird verwiesen.

Bei einem Wechsel des Antragstellers oder Zulassungsinhabers ist sicherzustellen, daß dem Anzeigepflichtigen nach § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG alle Verdachtsfälle von Arzneimittelrisiken übermittelt werden, die seinem Rechtsvorgänger bekanntgeworden sind oder auch nach dem Wechsel bekannt werden. Bei bestehendem sogenannten Mitvertrieb hat der Zulassungsinhaber, gegebenenfalls vertraglich, sicherzustellen, daß ihn Berichte unverzüglich erreichen, die beim Mitvertreiber eingehen.

2. Begriffsbestimmungen

2.1. Nebenwirkung

Nebenwirkungen sind unerwünschte Begleiterscheinungen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftreten¹. Eine inhaltsgleiche aber ausführlichere Definition befindet sich in der europäischen Richtlinie² :

"Nebenwirkung" bedeutet eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Diese Definition schließt die absichtliche Intoxikation als Nebenwirkung aus. Ein genereller Zweifel an der Wirksamkeit ist nach § 29 Abs. 1 Satz 1 anzuzeigen. Als Nebenwirkung ist auch der Wirkungsverlust zu melden, der jedoch aufgrund einer Wechselwirkung auftritt,

¹ § 4 Abs. 13 AMG

² Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29b

und bei Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Testallergenen, sowie zulassungspflichtigen Testsera und Testantigenen die fehlende oder unzureichende Wirkung, wenn der begründete Verdacht besteht, daß hieraus gesundheitliche Schäden resultieren.

Es sollte auch beachtet werden, daß "Tod" per se keine Nebenwirkung ist, sondern die Folge bzw. der Ausgang eines Krankheitsgeschehens ist, das eine Nebenwirkung sein kann und ermittelt werden sollte. Falls die Todesursache unbekannt ist und trotz sorgfältiger Recherchen unbekannt bleibt, kann der Ausdruck "unerklärbarer Tod" ("unexplained death") verwendet werden, um die Reaktion zu beschreiben³.

Ausnahmsweise können auch unerwünschte Begleiterscheinungen, die bei nicht empfohlenem Gebrauch beobachtet werden, als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen anzeigepflichtig sein, wenn dieser Gebrauch wissenschaftlich anerkannten Therapiekriterien genügt oder sonst bei den Anwendern verbreitet ist sowie dem Antragsteller/Zulassungsinhaber bekannt und von ihm nicht durch entsprechende Hinweise ausgeschlossen worden ist. Auch unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen bei einem naheliegenden Fehlgebrauch sollten im Interesse der Arzneimittelsicherheit vom pharmazeutischen Unternehmer unabhängig von der bestehenden Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 Satz 1 AMG als Einzelverdachtsfall angezeigt werden.

Ist eine Zulassung noch nicht erteilt aber beantragt, ist Ausgangspunkt für die Ermittlung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs der jeweils vom Antragsteller vorgesehene Gebrauch.

2.2. Schwerwiegende Nebenwirkung

"Schwerwiegende Nebenwirkung" bedeutet eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.⁴

Danach wird die Schwere einer Nebenwirkung weitgehend durch die Folge des Krankheitsgeschehens bestimmt. Als Kriterium für "schwerwiegend" ist jedoch eine erhebliche Behinderung oder ein Dauerschaden zu verstehen. Dazu zählt insbesondere die Arbeitsunfähigkeit als Folge einer bleibenden Schädigung der Gesundheit.

2.3. Unerwartete Nebenwirkung

"Unerwartete Nebenwirkung" bedeutet eine Nebenwirkung, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht erwähnt wird⁵.

Die Zusammenfassung der Merkmale ist die SPC (Summary of Product Characteristics) im Bereich der EU bzw. das "Core Safety Data Sheet (CSDS)" im internationalen Bereich und die nationale Gebrauchs- und Fachinformation nach §§ 11, 11a AMG in den entsprechenden Abschnitten.

³ Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use, Abschnitt, 2.2.5

⁴ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 b

⁵ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 b

2.4. Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung

"Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung" bedeutet eine Nebenwirkung, die sowohl unerwartet als auch schwerwiegend ist ⁶.

2.5. Unerwünschtes Ereignis

Ein "unerwünschtes Ereignis" ist jedwede unerwünschte Begleiterscheinung, die bei einem Patienten auftritt, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht ⁷.

2.6. Verdachtsfall

Ein Verdachtsfall einer Nebenwirkung liegt vor, wenn die

- (1) beim Patienten
- (2) beobachtete (Meldequelle)
- (3) schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung
- (4) mit der Gabe des Arzneimittels
- (5) im zeitlichen Zusammenhang steht
- (6) und sie nicht nach angemessener Recherche als evident auf andere Weise als durch die Gabe des Arzneimittels verursacht angesehen werden muß.

Wird ein Zusammenhang zwischen der schädlichen und unbeabsichtigten Begleiterscheinung und der Gabe eines Arzneimittels von einem Arzt oder einem anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe vermutet und diese Vermutung dem pharmazeutischen Unternehmer gegenüber spontan zum Ausdruck gebracht, wird in der Regel ohne weiteres von einem Verdachtsfall einer Nebenwirkung ausgegangen.

Bei dem erforderlichen zeitlichen Zusammenhang ist zu bedenken, daß eine Nebenwirkung nicht nur in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels und während seiner Wirkdauer auftreten kann, sondern u.U. erst lange Zeit danach (sog. Spätschäden).

Ausgeschlossen als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen sind alle unbeabsichtigten Reaktionen, die evident andere - innere oder äußere - Ursachen als die Gabe des Arzneimittels haben. Dazu gehören auch Symptome, die eindeutig Ausdruck der Grunderkrankung oder Begleiterkrankung des Patienten sind. Hier sollte bei Verschlimmerung der Krankheitssymptome auf die Möglichkeit einer Ähnlichkeit von Krankheitssymptomatik und Nebenwirkung sorgfältig geprüft werden, ob eine arzneimittelbedingte Nebenwirkung vorliegt und ob im Zweifel eine Anzeige erstattet werden soll.

Ausgeschlossen als Verdachtsfall einer Nebenwirkung sind auch Symptome, die nachweislich in gleicher (oder stärkerer Intensität) vor der Verabreichung des Arzneimittels auftraten oder solche, bei denen sich herausgestellt hat, daß das genannte Arzneimittel nachweislich nicht angewendet wurde.

⁶ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 b

⁷ Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use

2.7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Beeinflussung der pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels durch gleichzeitige oder in engem zeitlichen Zusammenhang stehende Gabe eines anderen Stoffes wird als Wechselwirkung bezeichnet. Bei bekanntgewordenen Verdachtsfällen von Wechselwirkungen mit anderen Mitteln ist entsprechend der Anzeige von Nebenwirkungen zu verfahren.

2.8. Mißbrauch von Arzneimitteln

Die vorsätzliche Fehlanwendung eines Arzneimittels gilt als Mißbrauch. Anzeigepflichtig ist der häufige oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachtete Mißbrauch, sofern durch ihn die Gesundheit des Menschen unmittelbar gefährdet werden kann. Die Art der aufgetretenen Schädigung ist mitzuteilen.

2.9. 15-Tage-Bericht

Die Einzelfalldokumentation einer schwerwiegenden Nebenwirkung, Wechselwirkung oder eines beobachteten erheblichen Mißbrauchs ist ein 15-Tage-Bericht⁸, der der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt übersandt worden sein soll. Er wird erforderlich, wenn im Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels eine Folge eingetreten ist, die die beim Patienten beobachtete Reaktion als schwerwiegend i. S. von Punkt 2.2. (s.o.) ausweist.

Die 15-Tage-Frist ist in Kalendertagen von dem Tag ab zu berechnen, ab dem die Minimalkriterien beim pharmazeutischen Unternehmer vorliegen (vgl.4.1).

2.10. Tabellen nach CIOMS

Die Darstellung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, die nicht die Kriterien eines 15-Tage-Berichtes erfüllen, in der Form einer tabellarischen Aufstellung⁹ ist ein Line-Listing nach CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). Sie enthält Informationen in den folgenden Spalten (vgl. Anlage 1) :

- (1) Fallnummer des pharmazeutischen Unternehmers
- (2) Ursprungsland der Meldung
- (3) Datenquelle
- (4) Alter des Patienten
- (5) Geschlecht des Patienten
- (6) Tagesdosis (mg/Tag)
- (7) Behandlungsdauer (M/T/Std.)
- (8) beobachtete Reaktion
- (9) Ausgang
- (10) Bemerkung

Es ist zu beachten, daß diese tabellarische Darstellung in der Regel nicht patientenbezogen ist, da jeder Patient aufgrund der Zuordnung der Nebenwirkungen zu Organklassen mehrfach in der Auflistung enthalten sein kann. Daher sollte grundsätzlich die Anzahl der betroffenen Patienten mit angegeben werden.

⁸ Verordnung 2309/93/EG, Kapitel 3, Artikel 22, sowie Richtlinie 75/319/EWG, Artikel 29 d und § 29 Abs. 1 Satz 2 AMG

⁹ Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use, Kapitel V, Top 3.2.5, Abschnitt e, sowie Annex B

2.11. Fristenbeginn

Prinzipiell gilt als Fristenbeginn das Datum der Zulassung eines Arzneimittels.

Dieses Datum ist ausschlaggebend für die Fälligkeit der Anzeige aller Nebenwirkungen, die nicht als 15-Tage-Bericht angezeigt werden müssen, sofern im Zulassungsbescheid keine anderen Auflagen gemacht worden sind. Es kann gleichermaßen genutzt werden als Bezugszeitpunkt für die Erstellung eines periodischen Berichts (vgl. 7.).

Für Arzneimittel, die gemäß den Übergangsbestimmungen des AMG als zugelassen gelten (sogenannte fiktiv zugelassene Arzneimittel), gilt das Datum der Nachzulassung als Fristenbeginn für die 5jährige Berichtspflicht.

2.12. Angehöriger eines Gesundheitsberufes

Im Rahmen der Berichterstattung über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen von Arzneimitteln zählen zu den Angehörigen der Gesundheitsberufe Ärzte, Zahnärzte, Apotheker, Krankenpflegepersonal, in den angelsächsischen Ländern auch amtliche Leichenbeschauer, sowie in Deutschland zusätzlich Heilpraktiker und nichtärztliche Psychotherapeuten¹⁰. Verdachtsfälle, die von nichtärztlichen Personen berichtet werden, sollten durch Informationen eines Arztes, der den Patienten behandelt hat, ergänzt werden. Bei Mitteilungen von Patienten selbst kann sich bei hinreichend aussagekräftigen Angaben und nach weiterer Ermittlung sowie aufgrund der fachlichen Beurteilung des Berichtes durch den Stufenplanbeauftragten ggf. ein anzeigepflichtiger Verdachtsfall ergeben.

3. Nebenwirkungen vor der Zulassung

Die nachfolgenden Interpretationen beziehen sich auf den Umgang mit Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (s. 2.6.), Wechselwirkungen und erheblichem Mißbrauch und gelten nicht für unerwünschte Ereignisse (s. 2.5.). In diesem Zusammenhang soll auch auf die Bestimmungen von §40 ff. AMG hingewiesen werden, dessen Regelungen nicht Gegenstand dieser Bekanntmachung sind. Insbesondere ist bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels am Menschen zu beachten, daß sie nur so lange durchgeführt werden darf, wie die Risiken ärztlich vertretbar sind. Die ärztliche Vertretbarkeit der Anwendung des Arzneimittels, auch angesichts der bekanntgewordenen Risiken, hat der Leiter der klinischen Prüfung zu verantworten, nicht aber die Zulassungsbehörde, bei der die Unterlagen nach §40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG vorgelegt werden. Die Überwachung der Einhaltung der Vorschriften liegt bei den zuständigen Gesundheitsbehörden der Länder.

Nach §29 Abs.1 Satz 8 besteht die Anzeigepflicht auch für Nebenwirkungen von Prüfsubstanzen für denjenigen, der eine klinische Prüfung veranlaßt oder durchführt. Dies bedeutet, daß alle schwerwiegenden Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen vor Zulassung der zuständigen Bundesoberbehörde als Einzelfall angezeigt werden müssen. Die Fristen zur Anzeige nach §29 Abs.1 Satz 2 gelten entsprechend. Bei klinischen Prüfungen, die hinsichtlich des verabreichten Arzneimittels oder der verwendeten Prüfsubstanz blind durchgeführt werden, muß die Entblindung der Medikation im Einzelfall einer Anzeige vorausgegangen sein¹¹. Die Frist für eine unverzügliche Anzeige beginnt in diesen Fällen mit dem Zeitpunkt der Entblindung.

Zur Anzeige gehört zwingend die Angabe der von der zuständigen Bundesoberbehörde für jeden gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 AMG vorgelegten Prüfplan erteilten Vorlagennummer

¹⁰ Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use, Kapitel V, "Definitions"

¹¹ III/3375/93, Note for Guidance "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting", Abschnitt III D

sowie die Angabe der laut Prüfplan vergebenen Patientenummer. Für Arzneimittel, die sich bei der zuständigen Bundesoberbehörde im Zulassungsverfahren befinden, ist zusätzlich die Bearbeitungsnummer des Zulassungsantrages anzugeben.

Zu beachten ist, daß ein 15-Tage-Bericht nicht für unerwünschte Ereignisse, sondern ausschließlich für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen vorzulegen ist. Die Anzeige und Dokumentation von 15-Tage-Berichten aus klinischen Prüfungen, die in Deutschland durchgeführt werden, ist in deutscher Sprache zu erstatten. Einzelfalldokumentationen aus klinischen Prüfungen, die in anderen Ländern durchgeführt werden, werden auch in englischer Sprache akzeptiert.

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen sollen am Ende der Studie im Abschlußbericht zusammengefaßt, aber nicht auf dem Einzelfallformular dokumentiert, angezeigt werden.

Etwaige Verpflichtungen in Verbindung mit §40 Abs. 1 AMG bleiben unberührt. Die Informationen über Risiken von Prüfsubstanzen einschließlich einer Bewertung durch Sachverständige gehen vollständig in die Unterlagen des Antrags auf Zulassung ein¹².

Diese Regelung dient lediglich der Dokumentation der Meldungen vor Zulassung und ermöglicht einen späteren Vergleich mit den eingereichten Zulassungsunterlagen und deren Prüfung auf Vollständigkeit. Für die zuständige Bundesoberbehörde ergibt sich hieraus keine Verpflichtung zur Bewertung der Einzelfälle und zur eventuellen Einleitung von Maßnahmen.

4. Nebenwirkungen nach der Zulassung

4.1. Allgemeine Regeln der Anzeige

Anzeigen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder erheblichem Mißbrauch von Arzneimitteln, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes bekanntgeworden sind, sind in deutscher Sprache zu erstatten. Verdachtsfälle aus anderen Ländern werden auch in englischer Sprache akzeptiert. Für einen 15-Tage-Bericht in deutscher Sprache gilt das Formular "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" (Anlage 2) und für Einzelfalldokumentationen in englischer Sprache das CIOMS Formular (Anlage 3).

Dabei gelten die folgenden Informationen als Minimalkriterien einer Einzelfalldokumentation:

- (1) ein identifizierbarer Patient
- (2) ein verdächtiges Arzneimittel
- (3) eine beobachtete schwerwiegende Nebenwirkung* (bzw. Wechselwirkung, Mißbrauch)
- (4) eine identifizierbare Datenquelle

* Es ist zu beachten, daß "Tod" als Ausgang und nicht als Nebenwirkung anzusehen ist (s.o. 2.2.)

¹² Richtlinien 65/65/EWG, Kapitel 2, Artikel 4 und 75/319/EWG, Kapitel 1, Artikel 2 in Verbindung mit der Empfehlung III/5944/94 EWG, Notice to Applicants, Draft, Kapitel 1, Punkt 8.3 sowie §22 ff. AMG

Die Identifizierbarkeit des Patienten bedeutet, daß in der Regel zwei Angaben aus der nachfolgenden Aufzählung ausreichend sind : Initialen, Geburtsdatum oder Alter, Geschlecht. Bei zunächst nicht näher identifizierbaren Angaben (wie z. B. "bei mehreren Patienten" oder "bei x% der Patienten von ...") müssen sorgfältige Nachprüfungen vorgenommen werden. Sind auch hierdurch keine näheren Informationen zu erhalten, sind diese Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, nur wenn sie sowohl schwerwiegend als auch unerwartet sind, mit einer entsprechenden Anmerkung versehen in Form von 15-Tage-Berichten anzuzeigen.

Bestehen Unklarheiten bei der Identifizierbarkeit des Fertigarzneimittels, ist hilfsweise die Angabe des(r) wirksamen Bestandteile(s) ausreichend. Für Arzneimittel, die der staatlichen Chargenprüfung unterliegen, sollte die Chargenbezeichnung auf dem Meldebogen dokumentiert werden. In Fallberichten mit Arzneimitteln, die nicht im Geltungsbereich des AMG zugelassen sind, sollten alle Arzneimittelnamen (verdächtige Medikation und Komedikation) durch die Angabe der Wirkstoffe ergänzt werden, da sich die Fertigarzneimittel in verschiedenen Ländern mit gleicher Bezeichnung bei unterschiedlicher Zusammensetzung und umgekehrt im Verkehr befinden können.

Jeder Einzelfallbericht ist mit einer wissenschaftlichen Bewertung¹³ anzuzeigen, welche, falls die Qualität der Information des Einzelfalls noch keine Beurteilung des Kausalzusammenhangs zuläßt, zumindest dazu Stellung nehmen sollte, ob und in welcher Form die beobachtete Nebenwirkung in der Packungsbeilage des verdächtigten Arzneimittels enthalten ist.

Alle anderen Nebenwirkungen sollen in tabellarischer Form als sogenanntes Line-Listing nach CIOMS (s. 2.10.) für die Kategorien Spontanberichte und Berichte aus systematischen Untersuchungen getrennt nach Verdachtsfällen aus Deutschland und Verdachtsfällen aus anderen Ländern dargestellt werden. Eine Ergänzung dieser Auflistung durch Kopien der Einzelfalldokumentationen ist nicht vorgesehen.

4.2. Nebenwirkungen von im Verkehr befindlichen Arzneimitteln

4.2.1. Spontanberichte zu national zugelassenen Arzneimitteln

Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die dem pharmazeutischen Unternehmer von Angehörigen der Gesundheitsberufe mitgeteilt werden, sind als 15-Tage-Berichte zu behandeln und der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt anzuzeigen¹⁴. Berichte aus deutschsprachigen Ländern sollen der zuständigen Bundesoberbehörde in Deutsch, Berichte aus anderen Ländern sollen in Deutsch oder Englisch angezeigt werden.

Über alle anderen Verdachtsfälle wird in tabellarischer Form (Line-Listing nach CIOMS, s. 2.10.) auf Anforderung unverzüglich oder zu vorgegebenen Zeitpunkten in periodischen Abständen berichtet¹⁵.

Die Fälligkeit dieser Anzeige richtet sich nach dem Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels (s. 2.11.) sofern von der zuständigen Bundesoberbehörde nicht abweichende Berichtszeiträume bestimmt sind.

¹³ § 29 Abs. 1 Satz 6 AMG sowie Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 d

¹⁴ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 d

¹⁵ Richtlinie 75/319/EWG, Kapitel Va, Artikel 29 d in Verbindung mit der Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use

Das Line-Listing kann, falls ein periodischer Bericht (Periodic Safety Update Report, s.u.) für das Arzneimittel erstellt wird, in diesen integriert werden, da hier die gleichen Berichtszeiträume gelten (s. 7.).

4.2.2. Spontanberichte zu zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln

Für Arzneimittel mit zentraler Zulassung durch die Agentur sind der zuständigen Bundesoberbehörde Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen, die in Deutschland aufgetreten sind, sowie Verdachtsfälle schwerwiegender und unerwarteter Nebenwirkungen aus anderen Ländern, die nicht Mitgliedsstaaten der Europäischen Union sind, innerhalb von 15 Tagen nach Eingang beim pharmazeutischen Unternehmer anzuzeigen.

Alle anderen Verdachtsfälle von Nebenwirkungen werden als Line-Listing nach CIOMS angezeigt und können in den für das Arzneimittel vorgegebenen Zeiträumen in den periodischen Bericht eingehen¹⁶.

4.2.3. Nebenwirkungen aus Studien

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die aus Beobachtungsstudien oder klinisch-experimentellen Untersuchungen nach der Zulassung bekannt werden, sind innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt und Vorliegen der Meldevoraussetzungen anzuzeigen¹⁷. Dabei gelten die gleichen Anzeigebedingungen und Bewertungsverpflichtungen wie für Spontanberichte. Dies gilt auch bezüglich der Unterscheidung von zentralisiert oder national zugelassenen Arzneimitteln.

Bei klinischen Prüfungen, die hinsichtlich des verabreichten Arzneimittels oder der verwendeten Prüfsubstanz blind durchgeführt werden, muß die Entblindung der Medikation im Einzelfall einer Anzeige vorausgegangen sein¹⁸. Die Frist für eine unverzügliche Anzeige beginnt in diesen Fällen mit dem Zeitpunkt der Entblindung.

Unerwünschte Ereignisse, die vom Prüfarzt nicht verdächtigt werden, im Zusammenhang mit der Studienmedikation zu stehen, sollen nur dann angezeigt werden, wenn der pharmazeutische Unternehmer einen Zusammenhang vermutet.

Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen werden nicht in tabellarischer Form des sogenannten Line-Listing nach CIOMS angezeigt, sondern mit der entsprechenden Bewertung (vgl. Punkt 5.) in zusammenfassender Form in dem Bericht am Ende der Studie¹⁹. Dieser Bericht enthält die Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit des Auftretens der Nebenwirkung (vgl. 5.4.).

Die Berichterstattung kann im Rahmen der "Periodic Safety Update" gemäß der für das Arzneimittel geltenden Zeitvorgaben erfolgen.

4.2.4. Einzelfallkasuistiken aus der wissenschaftlichen Literatur

Eine Einzelfallkasuistik, die in der relevanten wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht worden ist, soll substanzbezogen angezeigt werden, wenn es sich um den Verdachtsfall einer schwerwiegenden **und** unerwarteten Nebenwirkung handelt. Der Bericht soll durch eine Kopie der Veröffentlichung ergänzt werden. Eine Übersetzung in die deutsche oder englische Sprache ist beizufügen, falls die Veröffentlichung nicht in englischer Sprache erfolgt ist.

¹⁶ Verordnung 2309/93/EG, Kapitel 3, Artikel 22 in Verbindung mit der Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use

¹⁷ Empfehlung III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use

¹⁸ III/3375/93, Note for Guidance "Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting", Abschnitt III D

¹⁹ III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance of Medicinal Products for Human Use

4.3. Nebenwirkungen nach Ende des Inverkehrbringens

Die Einzelfallanzeigepflicht besteht unabhängig davon, ob zum Zeitpunkt des Auftretens oder des Erkennens des Verdachtsfalles das Arzneimittel im Verkehr ist.

Nach Ende des Inverkehrbringens eines Arzneimittels in Deutschland ist ein 15-Tage-Bericht über den Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung erforderlich, wenn er in Deutschland aufgetreten ist. Alle anderen Verdachtsfälle sind als Line-Listing nach CIOMS, ggf. mit einem erneuten Antrag auf Zulassung, oder bei Arzneimitteln, deren Zulassung nach § 30 ruht, auf Aufforderung vorzulegen.

5. Wissenschaftliche Bewertung

Der zuständigen Bundesoberbehörde sind alle zur Beurteilung des Verdachtsfalles vorliegenden Unterlagen sowie eine wissenschaftliche Bewertung vorzulegen. Dazu gehören auch Name und Adresse des meldenden Arztes. Der pharmazeutische Unternehmer kommt seiner Anzeigepflicht nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG nur dann vollständig nach, wenn er der zuständigen Bundesoberbehörde zusätzlich zur Vorlage des Berichtsbogens gemäß Satz 3 dieser Vorschrift zur Beurteilung des Verdachtsfalles geeignete, dokumentierende Unterlagen und eine wissenschaftliche Bewertung zum frühestmöglichen Zeitpunkt vorlegt.

5.1. Vorzulegende Unterlagen

Die Einzelfalldokumentationen nach Anlage 2 oder Anlage 3 sind ggf. durch Beifügen von Belegen (z.B. ärztliche Befunde, die ärztliche Dokumentation des Krankheits- und Therapieverlaufes, einen epikritischen Bericht u. ä.) zu ergänzen. Notizen, Protokolle und auch die firmeneigenen Prüfbögen aus Studien sowie der Schriftwechsel über die Bemühungen, ärztliche Unterlagen zu erhalten, gehören nicht zu den vorzulegenden Unterlagen und sollten mit den Originalen der Initialmeldung ggf. nur nach besonderer Aufforderung vorgelegt werden.

In der EU wird derzeit ein neuer Erhebungsbogen erarbeitet. Bis auf weiteres kann für die Übersendung von Inlandsberichten an das BfArM der bisher verwendete Bogen (BGA 643 bzw. der entsprechende für das BfArM, Anlage 1) weiterhin verwendet werden.

Für Berichte an das Paul-Ehrlich-Institut gilt das Formular "Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen" (Anlage 2a). Für Berichte betreffend Blut und Blutprodukte an das Paul-Ehrlich-Institut ist das Formular Anlage 2b zu verwenden.

5.2. Bewertung eines Einzelfallberichtes

Diese umfaßt im wesentlichen:

- eine Beurteilung des Kausalzusammenhangs zwischen dem aufgetretenen unerwünschten Ereignis und der Gabe des verdächtigten Arzneimittels
- eine Beurteilung, ob die berichtete Nebenwirkung im Hinblick auf die Information, mit der sich das Arzneimittel im Verkehr befindet, bzw. -vor Zulassungserteilung- auf die Angaben im Zulassungsantrag erwartet bzw. unerwartet ist
- eine Beurteilung, ob sich der wissenschaftliche Erkenntnisstand zu dem Arzneimittel verändert hat und ob Maßnahmen hinsichtlich des Zulassungsstatus des Arzneimittels in Frage kommen

Zur Kausalitätsbewertung im Einzelfall sollen die Kriterien angegeben werden, die ihr

zugrunde liegen. Empfohlen wird, die Bewertungskategorien "A", "B", "O" der EU²⁰ oder die Bewertungskriterien des WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring²¹ zu verwenden.

5.3. Die Bewertung von relativen Häufigkeiten bestimmter Nebenwirkungen aus Spontanberichten

Aussagen zu Häufigkeiten von bestimmten Nebenwirkungen eines Arzneimittels sollen auf der Basis einer orientierenden Betrachtung der relativen Häufigkeit einer Gruppe von gleichartigen Nebenwirkungen eines Arzneimittels, die in einem definierten Zeitraum (z.B. 6 Monaten) als Einzelfallberichte bekanntgeworden sind, erfolgen. Dazu gehören, zusätzlich zur absoluten Zahl der Berichte, eine Angabe zur relativen Häufigkeit, ermittelt aus der Anzahl der eingegangenen Berichte für dieses Arzneimittel in Relation zu den in diesem Zeitraum abgegebenen Mengen des Arzneimittels, und der Vergleich dieser Zahl mit der Zahl, die aus der Anzahl entsprechender Berichte zu diesem Arzneimittel auf der Basis der abgegebenen Mengen für einen gleich großen vorangegangenen Zeitraum ermittelt wurde. Die Bewertung umfaßt auch eine Diskussion der Ursachen möglicher Veränderungen²².

5.4. Bewertung von Studien und ihren Ergebnissen

Diese umfaßt hinsichtlich Art und Häufigkeit von Risiken im wesentlichen:

- eine Beurteilung der Aussagefähigkeit der Studie aus biometrischer Sicht
- eine Bewertung der Studie und ihren Ergebnisse aus medizinischer Sicht
- eine Stellungnahme zu Auswirkungen auf die bisherige Bewertung der Risiken sowie des Verhältnisses von Nutzen und Risiken, insbesondere dazu, ob sich aus den Ergebnissen der Studie Anzeigepflichten nach § 29 Abs. 1 Satz 1 AMG bzw. Zweifel an der Unbedenklichkeit des Arzneimittels ergeben.

Als Studien in diesem Sinne gelten alle systematischen Erhebungen einschließlich sogenannter Anwendungsbeobachtungen.

6. Vertrauliche Behandlung von Berichten

Die Bestimmungen des Datenschutzes werden beachtet. Insbesondere im Hinblick auf Berichte, die der Bundesoberbehörde von Angehörigen der Gesundheitsberufe direkt zugehen, wird darauf hingewiesen, daß der Name des Berichtenden, auch an Verfahrensbeteiligte, nur mit schriftlichem Einverständnis des Berichtenden bekanntgegeben wird. Die Anonymität der Patientenidentität wird gewährleistet.

²⁰ Guideline (III/3445/91-EN) : "Causality Classification in Pharmacovigilance in the European Community (EC)"

²¹ NN, Reporting Adverse Drug Reactions, BMJ, 1992, (304), 465

²² III/5944/94/, Notice to Applicants of Medicinal Products for Human Use, Draft, Kapitel V, Pharmacovigilance, Abschnitt 3, Periodic Safety Update, Punkt 3.2.4., Patient Exposure

7. Periodische Berichte

Ein Vorschlag zur Erstellung eines zusammenfassenden Berichtes über die Erfahrungen, die weltweit mit einem zugelassenen Arzneimittel nach seinem Inverkehrbringen gemacht worden sind, ist in der Empfehlung²³ enthalten. Sie gilt für national und zentralisiert zugelassene Arzneimittel und ist dazu bestimmt, den Arzneimittelbehörden den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Sicherheit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels weltweit darzustellen. Berichtet wird an alle Mitgliedsstaaten und die Agentur für zentral zugelassene Arzneimittel²⁴ und bei dezentral bzw. national zugelassenen Arzneimitteln²⁵ an die Behörden der Mitgliedsstaaten, in denen das Arzneimittel zugelassen ist.

Die Fälligkeit eines periodischen Berichtes (Periodic Safety Update) richtet sich nach dem Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels (vgl. 2.11.) und soll in folgenden Intervallen erfolgen, falls im Zulassungsbescheid nicht andere Berichtszeiträume bestimmt worden sind:

- 6monatlich in den ersten 2 Jahren nach der Zulassung
- jährlich in den drei folgenden Jahren und danach
- in 5-Jahresabständen zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung

Bezüglich der Form und des Inhaltes dieses Berichtes wird auf die Empfehlung²⁶ verwiesen. Er wird in englischer Sprache akzeptiert.

Die zweite Bekanntmachung des Bundesgesundheitsamtes über die Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmißbrauch nach § 29 Abs. 1 Satz 2 bis 5 AMG vom 25. Juli 1991 wird hiermit aufgehoben.

Berlin, den 15. Mai 1996
GV11-A6767-10673/96

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Prof. Dr. A. G. Hildebrandt

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Prof. Dr. R. Kurth

²³ III/5944/94/EWG, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Punkt 3 (Periodic Safety Update Reports)

²⁴ Verordnung 2309/93, Artikel 21 und 22

²⁵ Richtlinie 75/319, Artikel 29 a und 29 d

²⁶ III/5944/94, Notice to Applicants, Draft, Kapitel V, Punkt 3, Periodic Safety Update Reports