

Inkonsistenzen reziproker Interaktionswarnungen in Fachinformationen

Barbara Pfistermeister¹, Nadine Biedermann¹, Martin F. Fromm¹, Renke Maas¹

¹Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Einleitung

- Die Pflicht zur Erstellung einer Fachinformation ist im Arzneimittelgesetz §11a gesetzlich verankert.
- Damit stellen Fachinformationen die primäre, offiziell kontrollierte Informationsquelle für medizinisches Fachpersonal dar.
- Bei der klinischen Nutzung wie auch bei der Aufbereitung von Fachinformationen für ein elektronisches Verschreibungssystem sind uns wiederholt Inkonsistenzen im Bereich der Kontraindikationen und Interaktionswarnungen aufgefallen.
- Aktuelle Stellungnahmen und Publikationen zu einzelnen Aspekten der Fachinformationen legen nahe, dass die Fachinformationen nicht so aktuell, zuverlässig und klinisch nutzbar sind wie bisher angenommen.
- Das Ziel dieses Projekts, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), ist es ein valides Datenset zur sicheren Verschreibung zu erhalten.

Ziel

Ziel der vorliegenden Arbeit war es wechselseitige Kontraindikationen und Warnungen im Bezug auf Interaktionen in Fachinformationen systematisch zu analysieren.

Material und Methoden

- Ein Team aus einer Apothekerin und zwei Klinischen Pharmakologen analysierte die Fachinformationen sehr häufig verordneter oder klinisch risikoreicher Wirkstoffe.
- Die Fachinformationen von 25 repräsentativen Wirkstoffen (jeweils 5 meistverordnete Wirkstoffe in USA und Großbritannien, 5 aktuell zugelassene Wirkstoffe der EMA und 10 sensible Wirkstoffe) wurden in die Analyse eingeschlossen. Die eingeschlossenen Wirkstoffe finden sich in Tabelle 1.
- In jeder Fachinformation wurden alle kontraindizierten bzw. "nicht empfohlenen" Wirkstoffkombinationen, die in den Abschnitten Kontraindikationen, Warnhinweise und Wechselwirkungen aufgeführt wurden, identifiziert. Die Fachinformationen der gefundenen Interaktionspartner wurden hinsichtlich einer vergleichbaren Interaktionswarnung überprüft.

Tabelle 1: Eingeschlossene Wirkstoffe mit Präparat, Hersteller und Stand der Fachinformation

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Stand der Fachinformation	Anzahl spez. Interaktionen	Auswahlkriterium
Amiodaron	Cordarex®	Sanofi-Aventis GmbH	12/2011	10	sensibel
Acetylsalicylsäure	Aspirin® protect 100 mg	Bayer Vital GmbH	11/2010	1	Top 5 UK
Atorvastatin	Sortis®	PFIZER PHARMA GmbH	01/2011	2	Top 5 US
Azilsartan	Edarbi®	Takeda Ltd	12/2011	1	EMA
Bisoprolol	Bisoprolol Sandoz®	Sandoz Pharmaceuticals GmbH	03/2009	12	sensibel
Clarithromycin	Klacid®	Abbott GmbH & Co. KG	01/2012	9	sensibel
Clopidogrel	Plavix® 75 mg	Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC	05/2011	13	Top 5 US
Diclofenac	Voltaren®	Novartis Pharma GmbH	04/2011	0	sensibel
Escitalopram	CIPRALEX®	H. Lundbeck A/S	12/2011	11	Top 5 US
Esomeprazol	Nexium® mups	AstraZeneca GmbH	10/2011	3	Top 5 US
Lamotrigin	Lamictal®	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	10/2011	0	sensibel
Levothyroxin	L-Thyroxin Henning®	Henning Berlin Arzneimittel GmbH	12/2010	0	Top 5 UK
Metformin	Glucophage	Merck Serono GmbH	10/2010	0	sensibel
Methotrexat	MTX Sandoz®	Sandoz Pharmaceuticals GmbH	09/2009	0	sensibel
Methylphenidat	CONCERTA®	JANSSEN-CILAG GmbH	06/2011	0	sensibel
Montelukast	SINGULAIR®	MSD SHARP & DOHME GMBH	07/2011	0	Top 5 US
Morphin	MST Continus®	Mundipharma GmbH	11/2011	0	sensibel
Omeprazol	Antra MUPS®	AstraZeneca GmbH	10/2011	6	Top 5 UK
Ramipril	RamiLich®	Winthrop Arzneimittel GmbH	05/2011	0	Top 5 UK
Rilpivirin	EEDURANT®	Janssen-Cilag International NV	11/2011	18	EMA
Risperidon	RISPERDAL®	JANSSEN-CILAG GmbH	03/2011	1	sensibel
Simvastatin	ZOCOR®	MSD SHARP & DOHME GMBH	02/2012	11	Top 5 UK
Telaprevir	INCIVO®	Janssen Cilag International NV	03/2012	25	EMA
Vandetanib	Caprelsa®	AstraZeneca AB	02/2012	19	EMA
Vemurafenib	Zelboraf® 240 mg	Roche Registration Limited	02/2012	5	EMA

Ergebnisse

- 25 Fachinformationen enthielten 204 Interaktionswarnungen. (Abbildung 1)
- Pro Fachinformation fanden sich im Median 3 (0-30) Interaktionswarnungen, davon waren im Median 2 (0-25) substanzspezifisch.

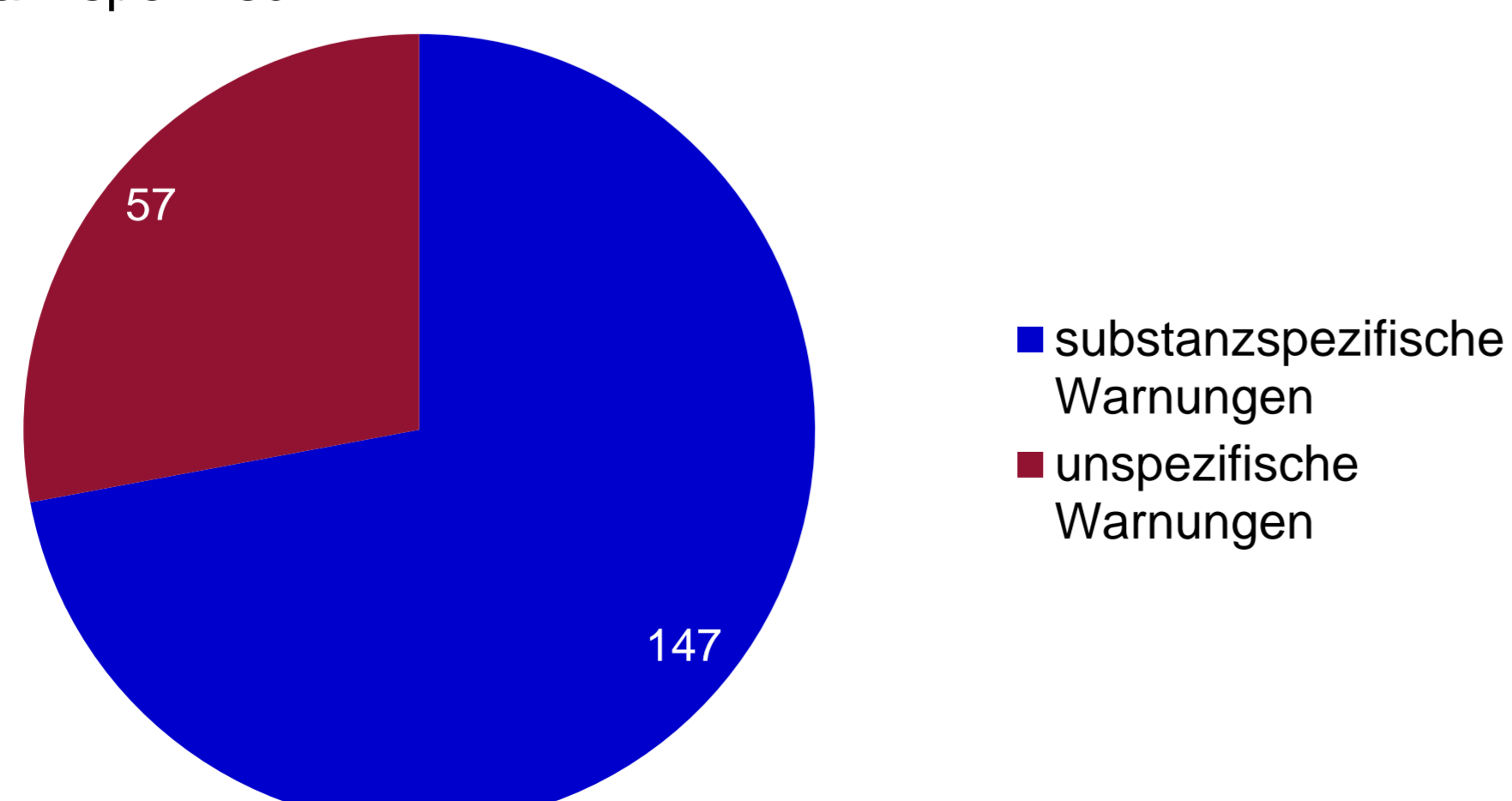


Abbildung 1: Anteil der substanzspezifischen Warnungen.

- Vor Wirkstoffklassen oder -eigenschaften wurde im Median einmal (0-13) pro Fachinformation gewarnt.
- 4 Wirkstoffe enthielten keine Warnung, 5 Wirkstoffe enthielten nur unspezifische Warnungen vor Wirkstoffklassen oder -eigenschaften, die nicht näher analysiert wurden.
- Die 25 Fachinformationen waren durchschnittlich 18 ± 9 (9-45) Monate alt.
- Die 81 korrespondierenden Fachinformationen der benannten Interaktionspartner (Vergleichspräparate) waren durchschnittlich 20 ± 12 (4-64) Monate alt.

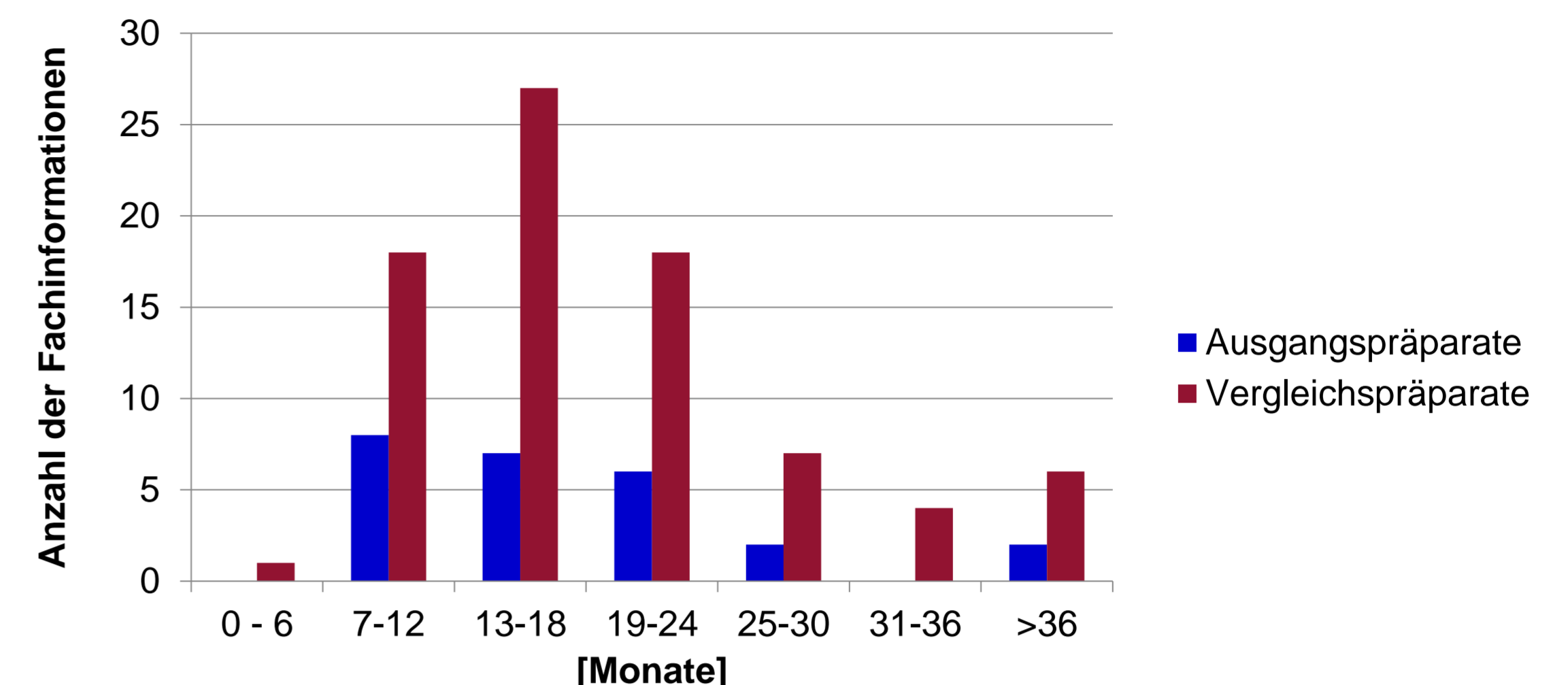


Abbildung 2: Aktualität der untersuchten Fachinformationen.

- Insgesamt fehlt bei 13 (52%) der untersuchten Wirkstoffe mindestens eine reziproke Warnung.

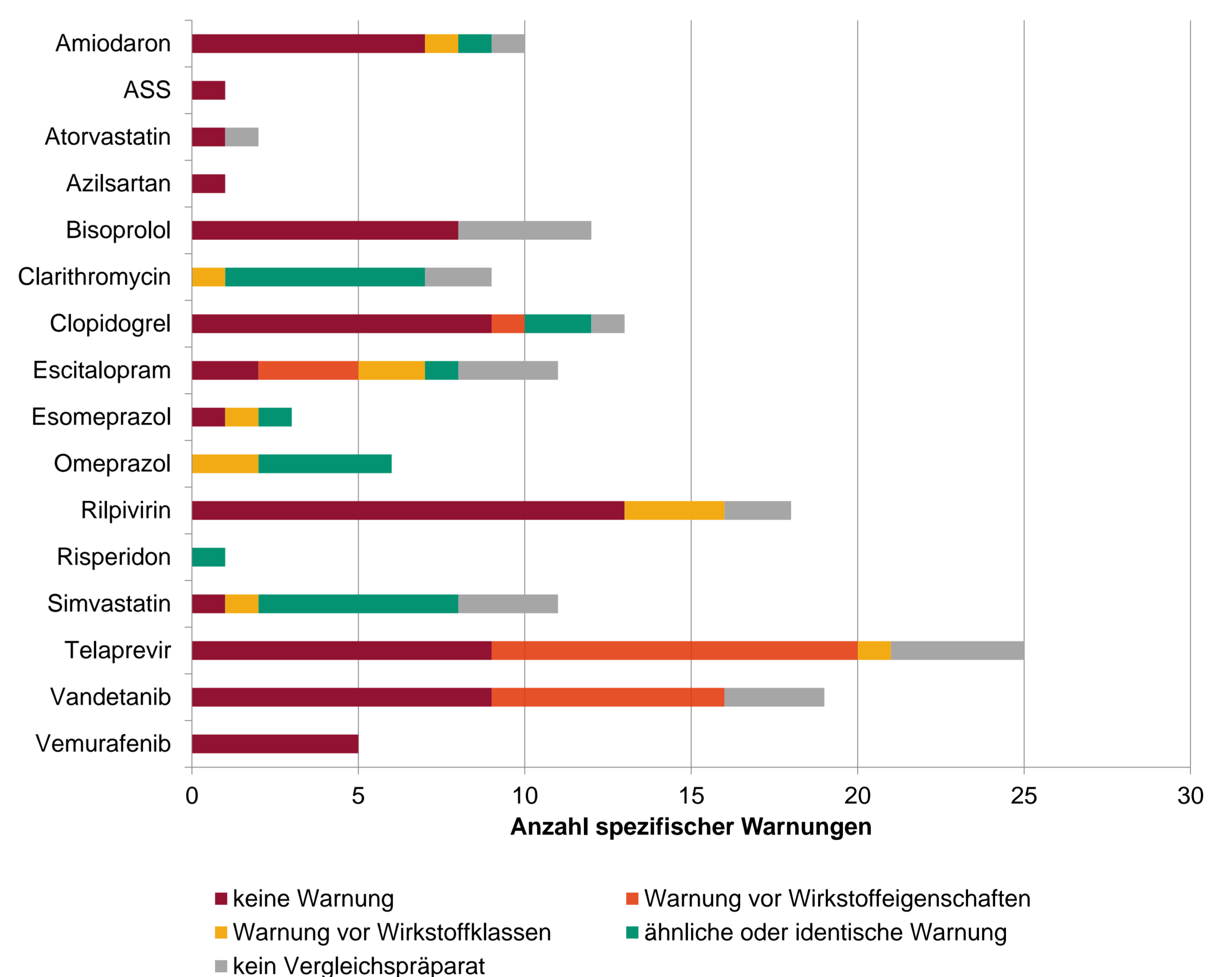


Abbildung 3: Alle Wirkstoffe mit spezifischen Warnungen und Anteil der Warnungsstufen in den korrespondierenden Fachinformationen.

- Bezogen auf die 147 spezifischen Interaktionswarnungen der 25 Ausgangsfachinformationen fand sich für 45,6% der Interaktionswarnungen in der korrespondierenden Fachinformation gar keine oder nur eine sehr vage Warnung. (Abb. 3)
- Bei 15,0% der Interaktionswarnungen wurde reziprok nur vor einer spezifischen Eigenschaft des Wirkstoffs gewarnt und bei 8,2% nur vor der Wirkstoffklasse. (Abb. 3)
- Nur bei 12,2% der Interaktionswarnungen fand sich eine identische und nur bei 2,7% eine ähnliche Warnung in der korrespondierenden Fachinformation. (Abb. 3)

Zusammenfassung

- Warnungen in Fachinformationen zu klinisch relevanten (kontraindizierten) Arzneimittelinteraktionen zeigen erhebliche Inkonsistenzen.
- Um sicherzugehen keine klinisch relevante Warnung zu übersehen, müssten Ärzte und Apotheker mehrere Fachinformationen zu Rate ziehen.
- Der Status quo ist nicht mit dem Zweck der Fachinformation vereinbar, eine sichere Anwendung von Arzneimitteln zu gewährleisten.

Referenzen

- Rajpal H, Reidenberg MM (2003) Drug labeling should be kept current. Clin Pharmacol Ther 2003;73:4-6.
- Bergk V, Haefeli WE, Gasse C, Brenner H, Martin-Facklam Meret (2005) Information deficits in the summary of product characteristics preclude an optimal management of drug interactions: a comparison with evidence from the literature. Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 327-335
- Hines LE, Ceron-Cabrera D, Romero K, Anthony M, Woosley RL, Armstrong EP, Malone DC (2011) Evaluation of Warfarin Drug Interaction listings in US Product Information for Warfarin and Interacting Drugs. Clin Ther 2011; 33: 1:39-42

Quellen für Fachinformationen:
www.fachinfo.de
Herstellerseiten

Förderung

Dieses Projekt wird unterstützt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01 EX1015B.