



Postzustellungsurkunde
pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Dr. Gerhard Lauktien
TEL +49 (0)228 99 307-5563
E-MAIL Gerhard.Lauktien@bfarm.de

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 20. Juni 2018
GESCHZ 75.03-3822-V-17466-15133/18

Funktionsstruktur-Nummer (SKNR):

6509

Nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte;
Pharmazeutische Unternehmer mit
Zulassungen DE=CMS

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Änderung der Zulassungen von Humanarzneimitteln infolge des Europäischen

**Risikobewertungsverfahrens (EMA/H/A-31/1454) gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG,
die mit „Valproat“ verwandte Stoffe (Natriumvalproat, Valproinsäure, Valproat-Seminatrium,
Valpromid, Magnesiumvalproat) enthalten**

**Hier: Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2018) 3623 final vom
31.05.2018**

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage I

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf den oben genannten Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission
ergeht folgender

Bescheid:

- 1) Die in Anhang I des o.g. Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2018) 3623 vom 31.05.2018 aufgeführten Zulassungen sind durch entsprechende Variations zu ändern und die Fach- und Gebrauchsinformationen der Fertigarzneimittel gemäß den Ausführungen des Anhangs III des Beschlusses anzupassen. Sofern die derzeitigen Texte Angaben enthalten, die dem Durchführungsbeschluss inhaltlich widersprechen, sind diese zu streichen.

- 2) Ergänzend sind die vorhandenen Aufklärungs-/Schulungsmaterialien (z.B. Leitfaden für Angehörige der Heilberufe und Patientenleitfaden) zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für alle valproathaltigen Arzneimittel gemäß den EU-weit verabschiedeten Kernelementen zu aktualisieren und dem BfArM spätestens bis zum 30. Juni 2018 einzureichen (vgl. Anhang III und IV, "Änderungen der relevanten Abschnitte der Produktinformation"). Zusätzlich ist ein Patientenausweis (Patientenkarte) an der äußeren Verpackung anzubringen - sofern nicht bereits in Umsetzung des Bescheides zum Stufenplanverfahren: „Einführung einer Patientenkarte für Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten“ vom 10. April 2017, 75.03-3822-V-16007-8997/17) eine solche Patientenkarte nach Maßgabe des früheren einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe vom 19.11.2014 der Verpackung beigelegt ist.
- 3) Der folgend aufgeführte textliche Warnhinweis (sog. "visual reminder", vgl. Anhang III und IV) ist bis zum 31. August 2018 auf der äußeren Verpackung aufzunehmen, um den Patienten vor der Schädigung des ungeborenen Kindes zu warnen und auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei der Anwendung des Arzneimittels hinzuweisen:

Dieses Arzneimittel kann ein ungeborenes Kind schwerwiegend schädigen.

Wenden Sie während der Behandlung mit <Arzneimittelname> immer eine wirksame Verhütungsmethode an.

Wenn Sie schwanger werden wollen oder schwanger sind, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Setzen Sie <Arzneimittelname> nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Ein Piktogramm zur Teratogenität auf der äußeren Verpackung ist in Deutschland nicht aufzunehmen. Sofern bei von diesem Bescheid betroffenen Arzneimitteln derzeit zusätzlich auf der äußeren Umhüllung ein Piktogramm zur Teratogenität aufgebracht ist, ist dieses zu streichen.

- 4) Innerhalb des in Anhang IV vorgegebenen Zeitplans sind ergänzende Studien zu Art und Umfang der potentiellen Risiken im Zusammenhang mit Valproat und verwandten Stoffen durchzuführen. Hinsichtlich der Einzelheiten verweisen wir auf den Inhalt von Anhang IV des Kommissionsbeschlusses.
- 5) Für die injizierbaren Formulierungen sind gem. Anhang II des Durchführungsbeschlusses in Abweichung von Ziffer 2) bis 4) dieses Bescheides folgende Maßnahmen nicht erforderlich:
 - a) das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung („Risikoanerkennungsformular“),
 - b) der Patientenausweis,
 - c) die angepasste PASS zur Arzneimittelanwendung,
 - d) die beiden Umfragen unter Angehörigen der Heilberufe bzw. Patienten,
 - e) die in Registern durchgeführte PASS zur Beschreibung des fetalen Antikonvulsiva-Syndroms bei Kindern mit in-utero-Exposition gegenüber Antiepileptika,

- f) die retrospektive Beobachtungsstudie zum Zusammenhang zwischen der Exposition des Vaters gegenüber Valproat und den Risiken für angeborene Anomalien und Störungen der neurologischen Entwicklung (einschließlich Autismus) bei den Nachkommen und die Beobachtungsstudie zur Bewertung und Ermittlung der bewährten Praktiken zum Absetzen und Umstellen der Valproatbehandlung.
- 6) Alle Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen bis zum 31. August 2018 über einen Risikomanagementplan (RMP) verfügen¹.

Begründung:

Der Bescheid beruht auf § 30 Absatz 2a Satz 1 i. V. m. Absatz 1a des Arzneimittelgesetzes (AMG). Danach ist die Zulassung zu ändern, um einem Beschluss der Europäischen Union zu entsprechen.

Zu den o.a. Arzneimitteln wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren gem. Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz, (EMA/H/A-31/1454) und dem Gutachten der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA/CMDh/103373/2018 Corr 1²) hat die Europäische Kommission den o.g. Durchführungsbeschluss auf der Grundlage von Artikel 34 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG erlassen;

- laut diesem Beschluss sind die in Anhang III genannten Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen der in Anhang I aufgeführten Arzneimittel an den in dem Anhang II dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen und die in Anhang IV aufgeführten Maßnahmen zu ergreifen. Ausweislich der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt die Koordinierungsgruppe zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die mit Valproat verwandte Stoffe enthalten, vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformationen, Durchführung ergänzender Studien zu Art und Umfang der Risiken und Implementierung eines RMP entsprechend den in Anhang IV beschriebenen Bedingungen weiterhin günstig ist.

Mit dem vorliegenden Bescheid wird der Kommissionsbeschluss umgesetzt.

Die einzelnen erforderlichen Änderungen sowie die fachliche Begründung hierfür sind den Anhängen des o.g. Durchführungsbeschlusses zu entnehmen, der sich auf der Web-Seite der Europäischen Kommission

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26572.htm#EndOfPage>

befindet.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA in das Verfahren einbezogen worden.

Rechtsbehelfsbelehrung:

¹ vgl.: CMDH [Minutes for the meeting held on 19-21 March 2018](#),

² Corrected 13 April 2018

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigelegt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

Weiteres Vorgehen / Hinweise:

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat (RMS) zugelassen sind, ist – sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o. g. Durchführungsbeschluss der Kommission erfolgt ist - unter Bezug auf diesen Bescheid, Angabe des oben genannten Geschäftszeichens dem BfArM innerhalb von 30 Tagen nach Zustellung dieses Bescheides eine Variation einzureichen.

Für Arzneimittel, deren Zulassung mit Deutschland als „Concerned Member State“ (CMS) erteilt wurde, sind die Variations gemäß Vorgaben der CMDh über den RMS einzureichen.

Arzneimittel, die als sog. Parallelimporte zugelassen sind, sind nicht unmittelbar von diesem Bescheid betroffen. Sie erhalten nachrichtlich eine Kopie des Bescheides, da für die Parallelimporte zur Anpassung an die inländische Bezugszulassung eine nationale Änderungsanzeige gemäß § 29 AMG zur Umsetzung der Textänderungen beim BfArM einzureichen ist.

Als ergänzende Maßnahme ist im Verfahren eine „Direct Healthcare Professional Communication“ (DHPC) beschlossen worden. Aufgrund der Qualität der Risiken der betroffenen Arzneimittel, die hier im Zusammenhang mit dem aktualisierten Schulungsmaterial (Educational Material) dargestellt werden, hält das BfArM die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote Hand-Briefes (RHB) für erforderlich.

Die Schulungsmaterialien (Educational material) sind für die sichere Anwendung der betreffenden Arzneimittel von Bedeutung und müssen zusätzlich zu den Fach- und Gebrauchsinformationen bereitgestellt werden. Dies gilt unabhängig vom Zulassungsstatus sowohl für den Originalhersteller als auch für generische Arzneimittel und Parallelimporte. Die Schulungsmaterialien sind Teil des Risikomanagement-Systems im Sinne von § 4 Absatz 36 und 37 AMG. Es wird empfohlen, bezüglich der Erstellung des Schulungsmaterials mit anderen pharmazeutischen Unternehmen zu kooperieren und dem BfArM eine gemeinsame Version vorzulegen. Die Einreichung sollte elektronisch unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens an die Funktionsmailbox 71@bfarm.de erfolgen. Auf die Bekanntmachung des BfArM zu beauftragten Informations- und Schulungsmaterialien wird verwiesen:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Pharmakovigilanz/RMP/bm-phvig-rmp-20130516-educat-mat-neu.pdf?__blob=publicationFile&v=6.

Sofern seitens der Parallelimporteure keine Schulungsmaterialien nach Maßgabe der obigen Ausführungen bereitgestellt werden, wird die Anordnung entsprechender Maßnahmen durch Bescheid gemäß § 30 Abs.2 a AMG geprüft werden.

Fragen des Umgangs mit im Markt befindlicher Ware nach Einreichung der Variation/Änderungsanzeige sind mit der für Ihr Unternehmen zuständigen Landesbehörde abzustimmen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen in den Produktinformationen nicht umzusetzen. Nach den geltenden gesetzlichen Vorgaben ist das BfArM dazu verpflichtet, die aktuellen Texte der Arzneimittel im Internet zur Verfügung zu stellen, unabhängig von ihrem Vermarktungsstand.

Die Umsetzung der angeordneten Änderungen ist dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter Angabe des im Briefkopf genannten Geschäftszeichens mitzuteilen. Bitte geben Sie auch die Funktionsstruktur-Nummer im Bemerkungsfeld an. Dies ist zwingend erforderlich, um eine Nachverfolgung der Umsetzung zu ermöglichen.

Die Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) lautet: **6509**

Stichwort: (Valproat - Referral (EMA/H/A-31/1454), Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2018) 3623 final vom 31.05.2018)

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Kerstin Stephan

Anlagen:

Liste der betroffenen Arzneimittel:

Ausdruck des Durchführungsbeschlusses der Kommission C(2018) 3623 final vom 31.05.2018,
inkl. Anhänge