



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

An
Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

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

HAUSANSCH Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
RIFT 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, 28. August 2015
GESCHZ 75.03-3822-A30646-485353/15

Nachrichtlich Sträter Rechtsanwälte
Stufenplanbeteiligte

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Kava-Kava (Piper methysticum)-haltige Arzneimittel

Bezug:

1. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, am 09.06.2015 im BfArM
2. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 27.03.2015 (Az. 5.03-3822-A-30646-154939/15)
3. Urteile des OVG NRW vom 25.02.2015 (Az. 13 A 1371/14 bis 13 A 1378/14)

Arzneimittel und Patientenheft inkl. Erinnerungskarte s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Urteilen vom 25.02.2015 (OVG 13 A 1371/14 – OVG 13 A 1378/14) hat das OVG NRW den Widerruf der Zulassungen o.a. Arzneimittel vom 21.12.2007 aufgehoben. Gleichzeitig hat das Gericht jedoch - vor dem Hintergrund der Stellungnahme der Kommission E aus dem Jahre 2002 - festgestellt, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfahrensgegenständlichen Arzneimittel derzeit ungünstig ist. Es sind deshalb Maßnahmen erforderlich, die die Verkehrsfähigkeit der Produkte ohne unvermeidbare Risiken für die öffentliche Gesundheit gewährleisten.

Mit Schreiben vom 27.03.2015 hat daraufhin das BfArM die Inhaber der Zulassungen für Kava-Kava-haltige Arzneimittel zu den nunmehr beabsichtigten, auf den Ausführungen des OVG NRW

beruhenden risikominimierenden Maßnahmen angehört. Darüber hinaus wurde die Thematik mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern bzw. deren Verfahrensbevollmächtigten am 09.06.2015 nochmals mündlich erörtert.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Anhörung zu den Feststellungen des OVG NRW sind nunmehr Maßnahmen zur Abänderung der betroffenen Zulassungen anzuordnen, die die Verkehrsfähigkeit der Produkte ohne unvertretbare Gefahren für die öffentliche Gesundheit gewährleisten.

Unter Bezugnahme auf die oben genannten Anhörungen ergeht daher folgender

Bescheid:

I. Die Zulassungen der in der Anlage aufgeführten Kava-Kava-haltigen Arzneimittel sind hinsichtlich der

1. Dosierung, Anwendergruppe
 2. Anwendungsdauer,
 3. behandlungsbegleitenden Verpflichtung zur Bestimmung der Leberwertlaborparameter,
 4. Wechselwirkungs-, Warn- und Nebenwirkungshinweisen sowie
 5. Packungsgröße gemäß § 28 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG
- wie folgt zu ändern:

Zu oben 1. und 2.:

Die Dosierung ist unter 4.2 der Fachinformation „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) folgendermaßen zu bezeichnen:

Erwachsene: Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg Kava-Pyrone. Die übliche Behandlungsdauer beträgt einen Monat, maximal 2 Monate.

Unter 4.3 der Fachinformation „Gegenanzeigen“ und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation „[] darf nicht eingenommen werden“ ist folgender Text aufzunehmen:

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Zu oben 3. und 4.:

Die Fachinformation ist im Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu ergänzen um:

In Einzelfällen wurde über Leberschäden bis hin zu Leberversagen mit lebensbedrohlichem Ausgang (inkl. Todesfälle) im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln berichtet. Ein Kausalzusammenhang ist im Einzelfall nicht sicher belegt. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Einnahme von <Arzneimittelname> sofort zu beenden und einen Arzt aufzusuchen, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten.

Zur Vermeidung von Leberschäden müssen die Leberwerte (GPT und γ -GT) vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung einmal wöchentlich bestimmt werden. Die Bestimmung am Ende der Behandlung wird empfohlen.

Bei der Anwendung von <Arzneimittelname> können Wechselwirkungen mit zahlreichen anderen Arzneistoffen auftreten. Zu diesen Stoffen gehören Substrate und Inhibitoren für das Zytochrom P450 2D6 und potenziell hepatotoxische Medikamente, unter anderem Beta-Rezeptorenblocker, bestimmte

Antidepressiva und Arzneimittel der Migränetherapie. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden.

In die Gebrauchsinformation ist folgender Hinweis in Abschnitt 2 einzufügen:

Was ist zu tun, um mögliche schwerwiegende Leberprobleme zu vermeiden?

Beenden Sie die Einnahme von <Arzneimittelname> und suchen Sie einen Arzt auf, wenn bei Ihnen Zeichen einer Leberschädigung auftreten (z.B. Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, starke Schmerzen im Oberbauch, Appetitverlust). Ihr Arzt kontrolliert Ihre Leberwerte einmal wöchentlich und nach seinem Ermessen am Ende der Behandlung.

<Arzneimittelname> kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen mit potentiell leberschädigenden Eigenschaften, unter anderem Beta-Rezeptorenblockern, bestimmten Antidepressiva und Arzneimitteln der Migränetherapie in Wechselwirkung treten und mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen verstärken. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden.

Im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation und in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation ist nachfolgende Formulierung aufzunehmen:

In Einzelfällen wurde über Leberschäden bis hin zu Leberversagen mit lebensbedrohlichem Ausgang (inkl. Todesfälle) im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln berichtet. Ein Kausalzusammenhang ist im Einzelfall nicht sicher belegt.

Zu oben 5.:

Die Packungsgrößen werden gemäß den Vorgaben des Gerichtes auf 30 Tagesdosen bei einer maximalen Tagesdosis von 200 mg beschränkt.

II. Die Zulassungen werden mit der Auflage verbunden, im Zusammenhang mit dem Inverkehrbringen der betroffenen Arzneimittel Schulungsmaterial für Patienten zur Verfügung zu stellen (s. Anlage).

Begründung

Die Anordnungen beruhen auf § 30 Abs.1 S.1 2.Halbsatz i.V.m. Abs.2a und § 28 Abs.3 b) S.1 Nr.2 AMG. Sie sind erforderlich, um den Widerrufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (§ 25 Abs.2 Nr.5 AMG) auszuräumen und eine sichere Anwendung der Arzneimittel durch Ärzte und Patienten zu gewährleisten.

Zu I.

Unter Zugrundelegung des derzeitigen Zulassungsstatus sind die bisherigen Maßnahmen zur Minimierung der bestehenden Risiken als nicht ausreichend zu bewerten. Daher sind in Umsetzung der Urteile des OVG NRW die Vorschläge der Kommission E zur Minderung des Anwendungsrisikos der betroffenen Arzneimittel zu übernehmen. Darüber hinaus wird durch die o.g. Maßnahmen das Risiko hepatotoxischer Nebenwirkungen aufgrund der dem BfArM vorliegenden Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel angemessen berücksichtigt. In diesem Zusammenhang wird auf die detaillierten Ausführungen des Ausgangsbescheides vom 12.05.2005 verwiesen. Das Gericht hat festgestellt, dass dem Nutzen der verfahrensgegenständlichen Kava-Kava-haltigen Arzneimittel Anwendungsrisiken in Form

hepatotoxischer Ereignisse gegenüberstehen und ein begründeter Verdacht für derartige Nebenwirkungen besteht, denen durch geeignete Maßnahmen zu begegnen ist.

Zu II. Die Verwendung von Schulungsmaterial für die Patienten ist ebenfalls erforderlich, um eine sichere Anwendung und damit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis sicherzustellen. Einheitliches Schulungsmaterial sollte dem BfArM über die Verbände koordiniert vorgelegt werden. Angesichts der möglichen Schwere der Leberreaktionen ist die Abstimmung des Schulungsmaterials mit dem BfArM unerlässlich und eine Dokumentationshilfe der Leberwerte des Patienten aufgrund des notwendigen engmaschigen Monitorings unabdingbar. Ein entsprechender Patientenpass ist - wie die an den Patienten gerichtete Empfehlung zur Verhinderung von Nebenwirkungen auf die Leber - notwendig. Die Forderung einer solchen zusätzlichen Maßnahme zur Risikominimierung im Rahmen des Risikomanagements entspricht der aktuellen Vorgehensweise in vergleichbaren Fällen.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Hinweise:

1. Nach den Feststellungen des OVG ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel ohne die in dessen Urteil vom 25.02.2015 ausgeführten Maßnahmen zur Minimierung der bestehenden Risiken nicht positiv, § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG. Der Bescheid ist daher nach § 30 Abs. 3 Satz 4 AMG sofort, d.h. mit Zugang vollziehbar. Widerspruch und Anfechtungsklage haben keine aufschiebende Wirkung. Die betroffenen Arzneimittel dürfen daher, sofern eine Vermarktung beabsichtigt ist, selbst im Fall der Einlegung von Rechtsmitteln nicht entgegen den angeordneten Auflagen oder mit Kennzeichnungen, Gebrauchs- und Fachinformationen in Verkehr gebracht werden, die den Inhalten dieses Bescheides nicht entsprechen.

2. Bei wörtlicher Übernahme der Texte kann eine Variation vom Typ IA eingereicht werden.

Funktionsstruktur-Nummer

Bitte geben Sie bei der Anzeige der wörtlichen Umsetzung der Texte die folgende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) an: 6118

Stichwort: Stufenplanverfahren zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln und Leberschäden

3. In den dem BfArM vorliegenden Qualitätsunterlagen wird die Qualität der Ausgangsdroge durch den Bezug zur DAC 1998 Monografie Kava-Kava-Wurzelstock belegt. Da die Monografie inzwischen zurückgezogen wurde, muss eine eigene Monografie für die Ausgangsdroge vorgelegt werden. Die Monografie muss durch geeignete analytische Verfahren die ausschließliche Verwendung von „Noble-Kava“ sicherstellen. Wir weisen vorsorglich darauf hin, dass hierfür die Methoden der DAC Monografie nicht ausreichend sind.

4. Wir weisen ferner darauf hin, dass die Arzneimittel hinsichtlich ihres Abgabestatus in Übereinstimmung mit Anlage 1 zur AMVV zu kennzeichnen sind.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. G. Lauktien

Anlage 1 : Liste der betroffenen Arzneimittel

Anlage 2: Patientenheft inkl. Erinnerungskarte