**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
http://www.bfarm.de
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul,

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte,
Zul mit DE= CMS

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	(0228) 99307-	Bonn,
	75.03-3822-V-16007-745676/14	5563	09.01.2015

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Arzneimittel, die Valproat und verwandte Substanzen enthalten
Hier: Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/ 654826/2014 vom 19.11.2014 zu den o.g. Arzneimitteln im Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 31 Richtlinie 2001/83/EG

Anlage: Einstimmiger Beschluss der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/ 654826/2014 vom 19.11.2014, Anhänge I bis V

Arzneimittel: *siehe Anlage*

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf den oben genannten einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe (CMDh) ergeht der folgende

B e s c h e i d :

1. Die in Anhang III („Änderungen der relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage“) des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/ 654826/2014 vom 19.11.2014 aufgeführten Texte sind in die Produktinformationen der o.g. Arzneimittel aufzunehmen. Nach Anhang V („Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung“) sollen bis zum 12.01.2015 entsprechende Variations eingereicht werden.

2. Es ist eine Arzneimittelanwendungsstudie durchzuführen, um die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu beurteilen und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter zu charakterisieren. Das Studiendesign soll darauf abzielen, die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu bewerten und zu quantifizieren, und muss eine Analyse und Auswertung der Daten vor und nach der Implementierung enthalten. Die Studie muss

in mehr als einem Mitgliedsstaat durchgeführt werden.

a.) Das Studienprotokoll muss gemäß Artikel 107n Absatz 1 Richtlinie 2001/83/EG innerhalb von 6 Monaten nach der Einigung der Koordinierungsgruppe eingereicht werden.
b.) Der erste Zwischenbericht muss dem PRAC innerhalb von 12 Monaten nach Billigung des Studienprotokolls vorgelegt werden.
c.) Anschließend müssen dem PRAC in den ersten zwei Jahren weitere Zwischenberichte in Abständen von 6 Monaten vorgelegt werden.
d.) Der abschließende Studienbericht muss dem PRAC innerhalb von 48 Monaten nach Billigung des Studienprotokolls vorgelegt werden.

3. Inhaber von Zulassungen für Valproat-haltige Arzneimittel und verwandte Substanzen müssen gemäß den vereinbarten Kernpunkten Informationsmaterialien ausarbeiten und dem BfArM bis zum 12.01.2015 einreichen.

Begründung:

1.
Das Vereinigte Königreich hatte am 07.10.2013 die EMA aufgefordert, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis Valproat-haltiger Arzneimittel haben.
Insbesondere wurden neue Studienergebnisse und Hinweise untersucht, dass unter der Behandlung mit Valproat mit einem erhöhten Risiko von Geburtsfehlern und kindlichen Entwicklungsverzögerungen bzw. -störungen zu rechnen ist.
Die Koordinierungsgruppe (CMDh) hat basierend auf den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) am 19.11.2014 einstimmig entschieden, Valproat bei weiblichen Jugendlichen und Frauen im gebärfähigen Alter nur noch zur Behandlung von manischen Episoden bei bipolaren Störungen und zur Behandlung von Epilepsien anzuwenden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
Mit der einstimmig beschlossenen Vereinbarung des CMDh vom 19.11.2014 wurde die Inkraftsetzung der aus dem Artikel 31-Verfahren resultierenden Maßnahmen an die einzelnen Mitgliedstaaten verwiesen, die folgende Risikominimierungsmaßnahmen national umsetzen:

- Änderung der Produktinformationen,
- Durchführung von Arzneimittelanwendungsbeobachtungsstudien und die
- die Erstellung von Schulungsmaterialien für Ärzte und Patienten, wobei die

Informationsmaterialien gleichzeitig mit dem Antrag auf Änderung der Produktinformation eingereicht werden müssen.

Die Vereinbarung der CMDh, einschließlich der Anhänge I bis V, finden Sie beigefügt.
Der Hinweis zum einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe vom 19.11.2014 befindet sich auch auf der Web-Seite der EMA unter:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002220.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

2.
Zur wissenschaftlichen Begründung der Maßnahmen wird auf die „Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für

die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC“ verwiesen, siehe Anhang II der o.g. Vereinbarung der CMDh.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte fordert Sie daher auf, die Produktinformationen dementsprechend zum genannten Termin zu aktualisieren. Nach § 11 Absatz 1 Satz 8 und § 11a Absatz 1 Satz 7 des AMG (Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005) ist der Zulassungsinhaber verpflichtet, die Packungsbeilage und die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu halten, zu dem auch die Schlussfolgerungen aus Bewertungen und die Empfehlungen gehören, die auf dem nach Artikel 26 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht werden.

3.
Die obige Auflage, eine Arzneimittelanwendungsstudie durchführen, um die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen zu beurteilen und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter zu charakterisieren, stützt sich auf § 28 Abs. 3a Nr. 2 und Nr. 4 AMG. Danach kann die Bundesoberbehörde insbesondere anordnen, dass Unbedenklichkeitsprüfungen durchgeführt werden, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist.
Bei der hier angeordneten Studie handelt es sich um eine Unbedenklichkeitsprüfung, denn sie wird bei einem zugelassenen Arzneimittel durchgeführt, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen. Die Durchführung der Unbedenklichkeitsprüfung ist im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich. Zur Begründung wird auf die „Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC“ verwiesen, siehe Anhang II der o.g. Vereinbarung der CMDh.

4.
Die oben auferlegte Verpflichtung, Informationsmaterialien auszuarbeiten und dem BfArM vorzulegen, stützt sich auf § 28 Abs. 3a AMG.
Mit diesen Materialien soll sichergestellt werden, dass Verordner informiert werden und Patienten die Risiken einer Valproatexposition im Mutterleib kennen und verstehen. Auch insoweit wird auf die „Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen unter Auflagen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC“ verwiesen, siehe Anhang II der o.g. Vereinbarung der CMDh.

Die als Teil der auf europäischer Ebene von der Koordinierungsgruppe (CMDh) verabschiedeten Risikominimierungsmaßnahmen wurden in Abstimmung mit betroffenen Zulassungsinhabern für Ärzte und Patientinnen Schulungsmaterialien und ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung bereits am 12.12.2014 auf der Homepage des BfArM bereitgestellt, siehe: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html.

Rechtsbehelfsbelehrung:

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

Weiteres Vorgehen

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind, sind unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens nach den „ausführlichen Leitlinien zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen, zur Handhabung der in den Kapiteln II, IIa, III und IV der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln festgelegten Verfahren und zu den gemäß diesen Verfahren einzureichenden Unterlagen“ (2013/C 223/01, ABl. C 223 vom 2.8.2013, S. 1) Variations vom TypIAIN über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal unter Angabe des Geschäftszeichens 75.03-3822-V-16007-745676/14 bis zum 12. Januar 2015 einzureichen. Die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides ist zu bestätigen. Die Umsetzung in die auszuliefernde Marktware sollte dann innerhalb von 3 Monaten erfolgen.
Bei sog. Parallelimporten ist zum gleichen Termin eine nationale Änderungsanzeige beim BfArM einzureichen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. G. Lauktien

Anlage:
Die Vereinbarung der CMDh, einschließlich der Anhänge I bis V