

Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln

vom 9. Januar 2013

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Antiepileptika und Knochenerkrankungen

Betroffene Wirkstoffe:

Carbamazepin, Lamotrigin, Valproinsäure und deren Salze, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon

Bezug:

1. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 20. März 2012, AZ 75.02-3822-V-14942-121801/12, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnZ) vom 17. April 2012
2. Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers vom 23. April 2012

Bezug nehmend auf die oben genannten Anhörungen nach dem Stufenplan, Stufe II, und unter Berücksichtigung der oben genannten Stellungnahme ergeht folgender

Bescheid

Die gemäß § 25 Abs. 1 AMG erteilten **Zulassungen** für Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen sowie Zulassungen, die gemäß § 25 i.V. m. § 25 b) AMG im dezentralen oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Referenzstaat (RMS) erteilt wurden und die Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen betreffen, **werden zum 1. Mai 2013 wie folgt geändert:**

Fachinformation:

In die Fachinformation wird eingefügt:

4.8. Nebenwirkungen

„Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die < > über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den < > den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.“

Gebrauchsinformation:

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

„Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen.“

Begründung

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen der Arzneimittel werden gemäß § 28 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) des Arzneimittelgesetzes – AMG – in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, angeordnet. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hatte die Arzneimittelgruppe der Antiepileptika hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Knochenerkrankungen neu bewertet.

Spontanberichte aus der Europäischen Union und Daten aus klinischen, nicht-klinischen und epidemiologischen Studien zeigten im Zusammenhang mit der Anwendung von Antiepileptika ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Knochenerkrankungen. Deshalb hielten und halten die Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) es für notwendig, in die Produktinformationen der Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie mit den oben genannten Wirkstoffen zusätzliche Hinweise auf Nebenwirkungen aufzunehmen.

Zur weiteren Begründung wird auf den Bewertungsbericht der PhVWP vom Oktober 2011 und den darauf basierenden Beschluss der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) der EMA verwiesen. Ein Kurzbericht der PhVWP ist im Dokument EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011 auf der Webseite der EMA publiziert und ist auf der Webseite des BfArM (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > Liste > Antiepileptika und Knochenerkrankungen“ zu finden. Dort sind auch die verabschiedeten englischsprachigen Texte (CMDh/PhVWP/046/2012 vom Februar 2012) veröffentlicht.

Für alle betroffenen Arzneimittel ist das Inverkehrbringen ab dem **1. Mai 2013** nur noch mit Produktinformationen zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig enthalten.

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.

Weiteres Vorgehen

- Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens formlos mitzuteilen.
- Wenn die Produktinformationen der betroffenen Arzneimittel die im Bescheid genannten Texte noch nicht oder in anderer Wortwahl enthalten, sind dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der unten genannten Funktionsstruktur-Nummer mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu bestätigen.

Je nach Art der Zulassung der Arzneimittel ist weiterhin Folgendes zu beachten:

I. Für Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren zugelassen sind, ist zu bestätigen, dass die Texte des Bescheides wortwörtlich übernommen wurden.

II. Für Arzneimittel, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die nach § 25 i.V.m. § 25 b) AMG im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit **Deutschland als Reference Member State (RMS)** zugelassen sind und deren Produktinformationen noch nicht die im Bescheid genannten Texte enthalten, ist eine Variation Type Ib zu initiieren. Im Antragsformular für Variations sollte unter der Rubrik „Background“ der folgende Satz verwendet werden:

“DECLARATION FOR GERMAN SPC AND PIL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren Antiepileptika und Knochenerkrankungen” is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Für **Parallelimporte** gilt, dass die beschlossenen Texte ebenfalls bis zum 1. Mai 2013 umgesetzt werden müssen. Die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation sind über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der unten genannten Funktionsstruktur-Nummer mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu bestätigen.

IV. Arzneimittel, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die im Verfahren nach § 25 i.V.m. § 25 b) AMG im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit **Deutschland als Concerned Member State (CMS)** zugelassen wurden, sind nicht unmittelbar vom Bescheid betroffen. Die pharmazeutischen Unternehmer sollten sich zur Umsetzung der Texte an den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitteilen, bis wann die Umsetzung (in der Regel als Variation Type Ib) erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieser Bekanntmachung maßgeblich. Dem BfArM sollten nach Abschluss des Verfahrens unverzüglich unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der unten genannten Funktionsstruktur-Nummer die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation mitgeteilt werden.

Funktionsstruktur-Nummer

Bitte geben Sie bei der wortwörtlichen Umsetzung der Texte die folgende Funktionsstruktur-Nummer an: 4474

Stichwort: „Umsetzung Stufenplan ‚Antiepileptika und Knochenerkrankungen‘“

Aktenzeichen 75.02-3822-V 14774-535026/12
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53113 Bonn

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger