**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

Pharmazeutische Unternehmer
- siehe Verteiler -

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

Nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben	(0228) 99307-	Bonn,
	75.03-3822-V 7866-199130/09	3591	09.06.2009

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II
hier: Cimicifuga-haltige Arzneimittel einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis einschließlich D2 / Leberschädigungen

Arzneimittel: siehe Anlage

Bezug:
- Anhörung (Stufe II) des BfArM vom 14. November 2006, Gesch.-Z.: 75.01-3822-V 7866-130803/06
- Stellungnahme der Verbände BAH und BPI vom (08.12.2006) 13. Dezember 2006, Gesch.-Z.: St/Sa

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf den Bewertungen des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der EMEA und der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des CHMP von Spontanberichten über Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln hatte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit o.g. Schreiben vom 14. November 2006 Texte unterbreitet, mit denen auf dieses mögliche Risiko in den Produktinformationen hingewiesen werden sollte.

Hiermit ergeht in vorbezeichneter Angelegenheit folgender

Bescheid

Die Zulassungen für die o.g. Cimicifuga-haltigen Arzneimittel werden mit Wirkung vom 1. September 2009 geändert. Folgende Texte sind im Wortlaut in die Fach- und Gebrauchsinformationen zu übernehmen:

In die Fachinformation
Im Abschnitt ‚Warnhinweise' (bzw. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

„Patienten sollten die Einnahme von /…/ sofort beenden, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten (Ikterus, dunkler Urin, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit).“

Im Abschnitt ‚Nebenwirkungen’ (bzw. 4.8 Nebenwirkungen:

„Bei der Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln sind Fälle von Leberschädigungen aufgetreten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.“

<u>In die Gebrauchsinformation</u>
Im Abschnitt ‚Warnhinweise’ (bzw. im Abschnitt ‚2. Was müssen Sie vor der Einnahme/Anwendung von /…/ beachten?’ unter ‚Besondere Vorsicht bei der Einnahme/Anwendung von /.../ ist erforderlich’):

„Patienten sollten die Einnahme von /…/ sofort beenden, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten (Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit), und einen Arzt aufsuchen.“

Im Abschnitt ‚Nebenwirkungen’ (bzw. ‚4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?’):

„Bei der Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln sind Fälle von Leberschädigungen aufgetreten. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.“

Sofern bereits die in dem Schreiben des BfArM vom 14.11.2006 unterbreiteten Texte vollständig für die Produktinformationen übernommen wurden, ist im Rahmen der Umsetzung dieses Bescheides keine Aktualisierung des Abschnittes „Nebenwirkungen“ hinsichtlich der zwischenzeitlich neugefassten Kategorien über die Häufigkeiten von Nebenwirkungen erforderlich.

Von dieser Anordnung sind nur Arzneimittel ausgenommen, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuchs beschriebenen Verfahrenstechnik hergestellt werden und Cimicifuga-Zubereitungen in einer Endkonzentration ab D 3 enthalten.

Begründung
Die Anordnung der o.g. Maßnahmen beruht auf § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2 und 2a des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 9 des Gesetzes zur Reform des Versicherungsvertragsrechts vom 23.11.2007 (BGBl. I S. 2631).

Zur wissenschaftlichen Begründung für die hier angeordneten Maßnahmen wird auf das o.a. Schreiben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 14. November 2006 einschließlich der folgenden dort beigelegten Stellungnahmen des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) und der Pharmakovigilanz Arbeitsgruppe des CHMP bei der EMEA verwiesen:

- HMPC public statement – assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing Cimicifuga root, 22. Mai 2006
- EMEA public statement on herbal medicinal products containing Cimicifuga racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) - serious hepatic reaction, 18. Juli 2006
- Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing Cimicifugae racemosae rhizome (Black Cohosh, root) EMEA/HMPC/26258/2006, 18. Juli 2006

Bewertung der von den Verbänden eingereichten Textvorschläge
In der o.g. Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Industrie vom 13. Dezember 2006 erklärten sich die angeschlossenen pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich dazu bereit, die mit dem o.g. Schreiben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte unterbreiteten Texte für die Abschnitte ‚Warnhinweise' in den Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel aufzunehmen. Daher erfolgt hier keine weitere Begründung für die Notwendigkeit der Aufnahme dieser Hinweise in die Produktinformationen.

In ihrer Stellungnahme kommen die Verbände jedoch zu dem Schluss, dass sich „die Notwendigkeit einer Kennzeichnung in den Abschnitten ‚Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung' sowie ‚Nebenwirkungen' in den Fach- und Gebrauchsinformationen der betroffenen Präparate aus wissenschaftlicher Sicht nicht begründen" lässt. Weiterhin führen die Verbände in ihrem Schreiben eine Stellungnahme der Kooperation Phytopharmaka an: „Diese Bewertung kommt zu dem Schluss, dass aus wissenschaftlicher Sicht die Hinweise auf hepatotoxische Wirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln nicht stichhaltig genug sind, um einen solchen Zusammenhang als tatsächlich gegeben zu betrachten."

Auf der Basis dieser Bewertung wurde von den Verbänden folgender Textvorschlag für den Abschnitt „Nebenwirkungen" der Fach- und Gebrauchsinformationen eingereicht:

„Sehr selten wurde über Leberschädigungen bei der Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln berichtet. Zurzeit ist ein sicherer kausaler Zusammenhang mit der Einnahme solcher Arzneimittel nicht bewiesen."

Dem Vorschlag kann nicht zugestimmt werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Arzneimittels und dem Auftreten einer Nebenwirkung muss nicht sicher bewiesen sein, um als mögliche Nebenwirkung in den Produktinformationen genannt zu werden. Es genügt vielmehr, dass der kausale Zusammenhang mindestens möglich ist. Nach der aktuellen SPC-Guideline (2005) gilt als Kriterium für die Aufnahme einer UAW im Abschnitt 4.8:

„(…) In this context, all adverse reactions should be included in the SPC if they are at least possibly causally related, based for example on (…) evaluation of causality from individual reports. Adverse events, without at least a suspected causal relationship, should not be included."

Diese Anforderungen werden durch die vorliegenden UAW-Berichte (Spontanberichte und Berichte aus der Literatur) erfüllt. Der Ausschuss für Pflanzliche Arzneimittel (HMPC) bei der EMEA bewertet den Kausalzusammenhang in zwei Fällen als möglich und in zwei Fällen als wahrscheinlich. Unabhängig von einer Kausalitätsbewertung liegen über 30 Verdachtfälle einer Leberschädigung bei der Anwendung von Cimicifuga-haltigen Arzneimitteln vor (HMPC public statement – assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing Cimicifuga root, 22. Mai 2006, s. o.g. Schreiben des BfArM).

In der aktuellen SPC-Guideline (2005) heißt es für den Abschnitt 4.8:
„statements on lack of proof of causal association are not helpful and should not be included."

Daher kann der von den Verbänden vorgeschlagene Satz „Zurzeit ist ein sicherer kausaler Zusammenhang mit der Einnahme solcher Arzneimittel nicht bewiesen." über einen noch fehlenden Kausalitätsbeweis nicht berücksichtigt werden.

In der SPC-Guideline heißt es auch:
„The frequencies based on reporting rates from a spontaneous reporting system should not be used for choosing a frequency category in any situation. (…) If no valid estimate of the incidence rate can be derived (…) it has to be classified as "not known".

Daher kann dem Vorschlag der Verbände über die folgende Häufigkeitsangabe „Sehr selten wurde (…)“ nicht zugestimmt werden. Stattdessen ist die Formulierung entsprechend den zwischenzeitlich aktualisierten „Hinweisen zur Erstellung von Fach- und Gebrauchsinformationen“ zu verwenden (s.u.).

Bewertung des Vorschlages auf Befreiung homöopathischer Arzneimittel ab einer Verdünnungsstufe von D2 (Endkonzentration) im Fertigarzneimittel von den Maßnahmen
In das Stufenplanverfahren waren zunächst alle Cimicifuga-haltigen Arzneimittel ohne einen bestimmten Grenzwert für das verwendete Ausgangsmaterial einbezogen worden. Zu homöopathischen Arzneimitteln liegen dem BfArM bisher keine Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor, die auf Lebertoxizität schließen lassen, sondern nur zu Arzneimitteln, die im Dosisbereich der Phytotherapie liegen.

Die Verbände schlagen daher vor, homöopathische und anthroposophische Arzneimittel ab einer Verdünnungsstufe von D2 im Fertigarzneimittel von den vorgesehenen Maßnahmen freizustellen, da bei Anwendung solcher Arzneimittel die in der Phytotherapie verwendete Standard-Dosierung nach der Monografie der Kommission E auf der Basis von 40mg (getrocknetem) Pflanzenmaterial unterschritten werden würde. Die Kommission D hat auf der 27. Sitzung am 7. Februar 2007 unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors von 10 einen niedrigeren Grenzwert empfohlen. Dieser Bewertung schließen wir uns an. Daher werden homöopathische Arzneimittel sowie anthroposophische Arzneimittel erst ab einer Verdünnungsstufe von D3 (Endkonzentration) im Fertigarzneimittel von den angeordneten Maßnahmen freigestellt.

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.

Hinweis zu Standardregistrierungen
Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben hat diese Anordnung für Arzneimittel mit Einzelzulassung oder Einzelregistrierung Gültigkeit. Nutzer von diesbezüglichen Standardregistrierungen sind jedoch aufgefordert, auf der Grundlage von § 39 Abs. 3 in Verbindung mit den Vorschriften von § 36 Abs. 1 AMG eigenverantwortlich im Vorgriff auf eine entsprechende Änderung der Rechtsverordnung über Standardregistrierungen die o.g. Änderungen im Rahmen einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand unverzüglich zu übernehmen.

Auch auf der Basis von bestimmten Standardregistrierungen zu Cimicifuga racemosa sind bisher Zubereitungen ab Urtinktur zur Arzneimittelherstellung erlaubt. Es ist vorgesehen, in der nächsten Änderung der „Verordnung über Standardregistrierungen von Arzneimitteln“ diese Standardregistrierungen dahingehend zu ändern, dass nur noch ab einer Dezimalverdünnung von D3 und höher eine Bezugnahme möglich ist. Wir weisen darauf hin, dass im Vorgriff auf die geplante Änderung der Verordnung eine Bekanntmachung über eine kurzfristige Sperrung von Standardregistrierungen zu Cimicifuga racemosa unterhalb einer Potenzstufe von D 3 vorbereitet wird.

Weitere Maßnahmen zur Risikominderung
Für Arzneimittel, durch die bei bestimmungsgemäßer Anwendung mehr Bestandteile aus der Cimicifuga racemosa Pflanze aufgenommen werden können als nach den Empfehlungen gemäß o.g. Monografie für Phytopharmaka, behält sich das BfArM weitere Maßnahmen zur Risikominderung vor. Dies könnte insbesondere homöopathische und anthroposophische Arzneimittel betreffen, die Cimicifuga – Urtinktur enthalten.

Weiteres Vorgehen
Bitte teilen Sie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einem gesonderten Schreiben unter Angabe des Geschäftszeichens 75.03-3822-V 7866-199130/09 mit, dass Sie den Bescheid umgesetzt haben.

Es wird empfohlen, die Produktinformationen an die Vorgaben aus den auf der Webseite des BfArM (http://www.bfarm.de/cln_030/nn_424304/DE/Arzneimittel/Hinweise__FI-GI.html) veröffentlichten „Hinweisen zur Erstellung von Fach- und Gebrauchsinformationen“ anzupassen, einschließlich der dort aufgeführten Häufigkeitsangaben.

Auf die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers weisen wir hin.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele