



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

Pharmazeutische Unternehmer
(s. 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

Nachrichtl: Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

75-3822-V-13478
114730/10

3232

09.04.2010

Betr.: Abwehr von Arzneimittelgefahren, Stufe II
Hier: Arzneimittel, die Clopidogrelbesilat aus der Betriebsstätte der Fa. Glochem Industries Ltd. (Unit II) in Visakhapatnam (Indien) enthalten
Arzneimittel s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

in obiger Sache ergeht folgender

BESCHEID:

1.

Für die oben genannte(n) Zulassung(en) wird das Ruhen, befristet bis zum 30. September 2010, angeordnet.

Für Zulassungen, in denen unter der Herstellungserlaubnis neben der Betriebsstätte der Fa. Glochem Industries Ltd. (Unit 2) weitere Betriebsstätten aufgeführt sind, gilt Ziffer 1 mit der Maßgabe, dass sich die Anordnung des Ruhens nur auf die Arzneimittelchargen bezieht, bei deren Herstellung der Wirkstoff aus dieser Betriebsstätte der Fa. Glochem Industries Ltd. verwendet worden ist.

2.

Die sofortige Vollziehung dieses Bescheides wird angeordnet.

Begründung:

Zu 1.)

Die Anordnung beruht auf § 30 Abs. 1 Satz 1, 2. Halbsatz, und Satz 4 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl I S. 3172) geändert worden ist (AMG) in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 AMG. Hiernach kann, wenn einer der Versagungsgründe des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3, 5, 5a, 6 oder 7 AMG nachträglich eingetreten ist, statt des Widerrufs das befristete Ruhen der Zulassung angeordnet werden.



Für die oben genannte(n) Zulassung(en) ist der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 AMG nachträglich eingetreten. Nach dieser Vorschrift ist die Zulassung zu versagen, wenn das Arzneimittel nicht die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist.

Diese Voraussetzung ist für die oben genannte(n) Zulassung(en) erfüllt.

Mit Beschluss der Europäischen Kommission vom 29.03.2010, Dokument K(2010)2206, wurde für nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erteilte Zulassungen von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Clopidogrelbesilat enthalten und in der Betriebsstätte der Fa. Glochem Industries Ltd. (Unit 2) in Visakhapatnam (Indien) hergestellt wurden, das Inverkehrbringen ausgesetzt. Chargen der Arzneimittel, die sich bereits auf dem Markt befanden, wurden aus der Vertriebskette einschließlich der Apotheken zurückgerufen.

Der Wirkstoff Clopidogrelbesilat für die oben genannte(n) Zulassung(en) stammt nach den hier vorliegenden Zulassungsunterlagen ebenfalls u.a. aus der vorgenannten Betriebsstätte. Aus diesem Grund treffen die in dem Beschluss der Kommission vom 29.03.2010 angeführten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ihre Zulassung(en) in gleicher Weise zu.

Im Einzelnen:

Die Maßnahme ist im Sinne eines vorbeugenden Verbraucherschutzes erforderlich und geeignet.

Die im Auftrag der EMA vom 23. bis 26. Februar 2010 durchgeführte GMP-Inspektion in der Betriebsstätte der Fa. Glochem in Visakhapatnam (Indien) ergab mehrere als schwerwiegend bewertete Mängel („critical and major deficiencies“) in den dort praktizierten Abläufen im Zusammenhang mit der Herstellung des Wirkstoffes Clopidogrelbesilat. Die Art der in der genannten Betriebsstätte identifizierten Mängel verstößt gegen die in der hier relevanten international eingeführten GMP-Richtlinie (Good Manufacturing Guideline) niedergelegten Anforderung an Arzneimittelherstellungsprozesse. Derartige weit reichende Verstöße gegen Anforderungen an die Herstellung und Qualität von Arzneimitteln sind im Grundsatz geeignet, eine ausreichende pharmazeutische Qualität der entsprechenden Produkte in Frage zu stellen und keine ausreichende Sicherheit bei der Anwendung dieser Arzneimittel zu bieten. Es ist Bestandteil eines vorbeugenden Verbraucherschutzes, dass ein mögliches gesundheitliches Risiko dann nicht zu Lasten der Anwender gehen darf, wenn eine derartige Unsicherheit hinsichtlich der Gewährleistung einer ausreichenden pharmazeutischen Qualität auf einer der Herstellungsstufen besteht.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vertritt darüber hinaus die Auffassung, dass auf der Grundlage der Inspektionsergebnisse weder bestätigt werden kann, dass früher in der Betriebsstätte hergestellte Chargen von Clopidogrelbesilat von einwandfreier pharmazeutischer Qualität waren, noch dass sichergestellt werden kann, dass in Zukunft und zu jeder Zeit eine solche gewährleistet ist. Der CHMP hat deshalb empfohlen, die genannte Betriebsstätte aus der Liste der genehmigten Standorte zu streichen.

Die für die Befristung des Ruhens gewählte Frist ist im Hinblick auf die anhängigen Variation-Verfahren angemessen. Es wird darauf hingewiesen, dass bei Wegfall der Voraussetzungen der Ruhensanordnung das Ruhen der Zulassung auf Ihren Antrag vor Ablauf der Frist aufgehoben werden kann.

Zu 2.)

Die Anordnung der sofortigen Vollziehung dieses Bescheides beruht auf § 80 Abs. 2 Nr. 4 der Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO). Hiernach entfällt die aufschiebende Wirkung von Widerspruch und Anfechtungsklage in den Fällen, in denen die sofortige Vollziehung im öffentlichen Interesse oder im überwiegenden Interesse eines Beteiligten von der Behörde, die den Verwaltungsakt erlassen oder über den Widerspruch zu entscheiden hat, besonders angeordnet wird.

Die Anordnung der sofortigen Vollziehung eines Verwaltungsaktes erfordert ein besonderes öffentliches Interesse an seiner Vollziehung, das sich als Ergebnis einer Abwägung aller in Ihrem Falle betroffenen öffentlichen und privaten Interessen unter Berücksichtigung der Natur, Schwere und Dringlichkeit des Interesses an der sofortigen Vollziehung darstellt.

Die Interessenabwägung hatte zum Ergebnis, dass das öffentliche Interesse am Ruhen der Zulassung(en) Ihr privates Interesse am Inverkehrbringen der o. g. Arzneimittel überwiegt.

Folgende Überlegungen waren hierbei ausschlaggebend:

Die Qualität des / der in den Verkehr gebrachten Arzneimittel(s) ist, wie oben unter 1.) ausführlich dargestellt wurde, aufgrund der dort dargestellten erheblichen Herstellungsmängel ganz erheblich beeinträchtigt. Der Schutz der öffentlichen Gesundheit erfordert es, dass die Bevölkerung vor Arzneimitteln geschützt wird, deren Qualität erheblich beeinträchtigt ist. Dies ergibt sich bereits aus dem Zweck des Arzneimittelgesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen. Hieraus erwächst ein Anspruch der Bevölkerung darauf, dass die auf dem Markt befindlichen Arzneimittel eine ordnungsgemäße Qualität besitzen und sowohl unbedenklich als auch wirksam sind.

Die festgestellten Qualitätsmängel sind so gravierend, dass ein weiteres Inverkehrbringen der Clopidogrelbesilat-haltigen Arzneimittel, deren Wirkstoff in der genannten Betriebsstätte hergestellt wurde, nicht hinnehmbar ist. Aus Qualitätsmängeln der festgestellten Art können sich Risiken für die Patienten ergeben, die in ihrer Schwere und Auswirkung nicht abschätzbar sind.

Durch die Inspektion des Wirkstoffherstellers wurden wesentliche Mängel im Qualitätsmanagement-System und der Dokumentation des Herstellers festgestellt, so dass die Inspektoren der fraglichen Herstellungsstätte keine GMP-Konformität bescheinigen konnten. Damit ist nicht mehr sichergestellt, dass der Hersteller alle Chargen vollständig und korrekt dokumentiert hat und dass alle produzierten und eventuell verwendeten Chargen lückenlos bis in die letztlich an die Patienten abgebende Apotheke nachvollzogen werden können. Damit kann nicht mehr davon ausgegangen werden, dass nur GMP-konform hergestellte und dokumentierte Ware mit Wirkstoffen dieses Herstellers in den Handel bzw. die Apotheken gelangt ist.

Arzneimittel, die den Wirkstoff Clopidogrelbesilat, hergestellt in der genannten Betriebsstätte, enthalten, sind nach bisherigen Erkenntnissen, vor allem denjenigen, die bei der durchgeführten Inspektion erhalten wurden, und nach Auffassung des CHMP nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt worden (§ 69 Abs. 1 Nr. 2 AMG). Der Beschluss der Europäischen Kommission vom 29. März 2010 trägt diesem Kenntnisstand Rechnung, indem sie einen sofortigen Rückruf der Arzneimittel, für die eine zentrale Zulassung besteht, aus der Handelskette für notwendig erachtet. Der CHMP wie auch die Europäische Kommission sind dabei davon ausgegangen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine verlässlichen Aussagen dazu gemacht werden können, wie sich mögliche Mängel der pharmazeutischen Qualität dieser Arzneimittel auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Anwendern im Einzelfall auswirken.

Clopidogrel vermindert die Blutgerinnung und wird zur Vermeidung von Re-Infarkten am Herzen oder bei Patienten mit gravierenden peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten zur Vermeidung von Gefäßverschlüssen eingesetzt. Patienten mit einer der genannten Erkrankungen unterliegen ohne pharmakotherapeutische Intervention einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses. Eine effektive präventive Behandlung, z.B. mit Clopidogrel, stellt für diese Patienten eine bedeutsame Risikominderung dar. Eine Minderung der erwarteten Effektivität Clopidogrelbesilat-haltiger Arzneimittel, aber auch eine Wirkungsverstärkung, verbunden mit dem Risiko schwer zu beeinflussender Blutungen, oder durch Verunreinigungen ausgelöste schädliche Wirkungen in Folge einer nicht nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgten Herstellung, kann für die genannte Patientengruppe nicht hingegenommen werden, bis die Aufklärung der bei der durchgeführten Inspektion in der genannten Betriebsstätte festgestellten Mängel und deren mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit der Anwender abschließend aufgeklärt sind und sichergestellt ist, dass ein Produkt mit der erforderlichen Qualität produziert wird. Die sofortige Vollziehung der angeordneten Maßnahme ist daher erforderlich.

Gegenüber diesen Erwägungen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes muss Ihr wirtschaftliches Interesse am Inverkehrbringen des/der Arzneimittel/-s zurücktreten, da dieses rein finanzieller Natur ist und angesichts der dargestellten möglichen Auswirkungen der Qualitätsmängel eine aufschiebende Wirkung eines Rechtsmittels nicht tolerierbar ist, zumal die Ursache der festgestellten Qualitätsmängel durch die Wahl des Wirkstoffherstellers Ihrer Sphäre zuzurechnen ist.

Hinweis:

Nach § 30 Abs. 4 Satz 1 AMG dürfen Arzneimittel, deren Zulassung ruht, nicht in den Verkehr gebracht und nicht in den Geltungsbereich dieses Gesetzes verbracht werden. Verstöße gegen dieses Verbot sind mit Strafe (§ 96 Nr. 7 AMG) oder Ordnungsgeld (§ 97 Abs. 1 Nr. 8 AMG) belegt.

Die für Sie zuständige Landesbehörde erhält eine Durchschrift dieses Bescheides.

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.

Die Kosten für diese Amtshandlung werden mit gesondertem Bescheid erhoben.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage