



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Petra Teklenburg-Todt
TEL +49 (0)228 99 307-3539
E-MAIL Petra.Teklenburg@bfarm.de

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
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, 31. Juli 2018
GESCHZ 75.15-3822-V-17821-19716/18

SKNR 6512

Stichwort: HES-haltige Infusionslösungen – Stufenplanbescheid

nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte, pharmazeutische Unternehmer mit Zulassungen DE=CMS

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

**Hydroxyethylstärke (HES): Risiko von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen;
Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2018)4832 final vom 17.07.2018**

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 107i der Richtlinie 2001/83/EG zu Hydroxyethylstärkehaltigen Arzneimitteln zur Infusion und den Risiken von Nierenschädigungen und tödlichen Verläufen (EMEA/H/A-107i/1457) liegt nun der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vor (C(2018)4832 final). Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

Bescheid

1. Die Zulassungen für die in der Anlage 1 des Bescheides aufgeführten Arzneimittel werden zum 17. August 2018 wie folgt **geändert**:

Für die äußere Verpackung (Umverpackung), das Behältnis sowie die Fach- und Gebrauchsinformation der betroffenen Arzneimittel sind die Texte nach Anhang III des oben genannten Beschlusses der Europäischen Kommission im Wortlaut gemäß den dort gegebenen Erläuterungen zu übernehmen (siehe Anlage 2 des Bescheides).

Sofern die derzeitigen Texte Angaben enthalten, die den neu aufzunehmenden Texten inhaltlich widersprechen, sind sie zu streichen.

Zur Umsetzung der Textänderungen sind dem BfArM innerhalb von vier Wochen nach Zugang des Bescheides entsprechende Variations/Änderungsanzeigen einzureichen, siehe hierzu unter „Weiteres Vorgehen“.

Darüber hinaus sind der Warnhinweis und seine visuellen Attribute einem Benutzertest gemäß der „Guideline on the Readability of the labelling and package leaflet on medicinal products for human use“ (Leitfaden zur Lesbarkeit der Etikettierungen und Packungsbeilagen von Humanarzneimitteln) zu unterziehen.

2. Die Zulassungen der betroffenen Arzneimittel werden mit folgenden **Bedingungen** nach Anhang IV des oben genannten Beschlusses der Europäischen Kommission (siehe Anlage 2 des Bescheides) verbunden:

A: Einführung eines kontrollierten Abgabesystems

Die Inhaber der Zulassungen müssen ein Programm für die kontrollierte Abgabe einführen, um sicherzustellen, dass HES-haltige Infusionslösungen nur an akkreditierte Krankenhäuser/Zentren geliefert werden, in denen Angehörige der Gesundheitsberufe, die diese Arzneimittel verschreiben/anwenden, in der ordnungsgemäßen Anwendung dieser Arzneimittel geschult wurden.

Die Inhaber von Zulassungen sind daher für Folgendes verantwortlich:

- Durchführung der Schulungen anhand von behördlich genehmigtem Schulungsmaterial für alle in Frage kommenden Angehörigen der Gesundheitsberufe, die HES-haltigen Infusionslösungen verschreiben/verabreichen. Die Schulungen sollen regelmäßig wiederholt werden.
- Verwaltung des Akkreditierungssystems;
- Gewährleistung, dass HES-haltige Infusionslösungen nur akkreditierten Krankenhäusern/Zentren geliefert werden, d. h. Einrichtungen, in denen alle in Frage kommenden Angehörigen der Gesundheitsberufe geschult wurden.

Alle Inhaber von Genehmigungen müssen Schulungsmaterial erarbeiten, bei dem die folgenden Kernelemente beachtet wurden:

- die Risiken der Anwendung von HES-haltigen Infusionslösungen außerhalb der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- Hinweis auf Indikation, Dosis, Dauer der Behandlung und Kontraindikationen sowie auf die Notwendigkeit, die Produktinformationen zu beachten;
- die neuen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung;
- die Ergebnisse der Studien zur Arzneimittelanwendung.

Die Inhaber von Genehmigungen sollten dem BfArM rechtzeitig folgende Unterlagen vorlegen und mit diesem abstimmen:

- die Einzelheiten des Programms für den kontrollierten Zugang und die Modalitäten seiner Durchführung;
- die endgültige Fassung des Schulungsmaterials einschließlich der Kommunikationsmedien und Verbreitungsmodalitäten.

Diese Maßnahmen sollten mit einem Risikomanagementplan bis zum 17.10.2018 eingereicht werden.

Die Einführung des kontrollierten Abgabesystems sollte spätestens bis zum 17.04.2019 wirksam umgesetzt werden.

B: Arzneimittelanwendungsstudie

Alle Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von HES-haltigen Infusionslösungen müssen eine Studie zur Arzneimittelanwendung durchführen, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu prüfen, die im Anschluss an dieses Befassungsverfahren eingeführt wurden. Das Protokoll ist dem PRAC bis zum 17.10.2018 zur Prüfung vorzulegen. Der abschließende Studienbericht ist dem PRAC bis zum 17.07.2020 zur Prüfung vorzulegen.

Im Zusammenhang mit Punkt A und B wird ergänzend auf den Anhang IV der Kommissionsentscheidung vom 17.07.2018 (siehe Anlage 2 des Bescheides) verwiesen.

Begründung:

Der Bescheid beruht auf § 30 Abs.1 a, Abs.2a und Abs.3 i.V.m. § 25 Abs.2 Nr.5 AMG und wird erlassen, um einem Beschluss der Europäischen Union nach Art. 34 der Richtlinie 2001/83/EG zu entsprechen. Das Risikobewertungsverfahren nach Art. 107i der Richtlinie 2001/83/EG zu HES-haltigen Arzneimitteln zur Infusion ist inzwischen abgeschlossen. Nach Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und basierend auf der Position der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren für Humanarzneimittel (CMDh) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat die EU-Kommission den oben genannten Durchführungsbeschluss herbeigeführt. Die Anordnungen dienen der Umsetzung von Artikel 1 bis 4 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2018)4832 final vom 17.07.2018.

Die CMDh gelangte im Rahmen ihrer Bewertung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HES-haltigen Arzneimitteln zur Infusion vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen, der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die damit im Zusammenhang stehende Kommunikation, weiterhin positiv ist. Hieraus folgt, dass ohne diese Änderungen und weiteren Maßnahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden kann. Es handelt sich daher um einen Fall des § 25 Abs.2 Nr.5 AMG. Dieser Bescheid ist daher sofort vollziehbar, eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung, § 30 Abs.3 S.4 und 5 AMG.

Zur weiteren wissenschaftlichen Begründung wird auf den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2018)4832 final einschließlich der in das Verfahren eingeschlossenen Arzneimittel, der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Anhang II), des Wortlauts zu den Änderungen der informativen Texte (Umverpackung, Behältnis, Fachinformation, Packungsbeilage; siehe Anhang III) sowie die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen (siehe Anhang IV) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheides sind (Anlage 2 des Bescheides).

Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register unter dem Namen der Arzneimittelgruppe (Hydroxyethylstärke) zu finden:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26498.htm>

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA in das Verfahren EMEA/H/A-107i/1457 einbezogen worden und das BfArM hat über das Verfahren auf seiner Webseite informiert:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/hes-neu2017.html

Ergänzende Erläuterungen:

Die Schulungsmaterialien (Educational material) sind für die sichere Anwendung der betreffenden Arzneimittel von Bedeutung und müssen zusätzlich zu den Fach- und Gebrauchsinformationen bereitgestellt werden. Dies gilt unabhängig vom Zulassungsstatus sowohl für den Originalhersteller als auch für generische Arzneimittel und ggf. Parallelimporte.

Rote-Hand-Brief

Im Verfahren ist im Rahmen der wissenschaftlichen Bewertung eine Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) als zweckdienlich angesehen worden. Aufgrund der Qualität der Risiken der betroffenen Arzneimittel, die hier im Zusammenhang mit dem kontrollierten Abgabesystem dargestellt werden, ist daher im Geltungsbereich des AMG die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote-Hand-Briefes (RHB) erforderlich.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigefügt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

Weiteres Vorgehen

Zu 1: Änderungen der Umverpackung, Fachinformation und Gebrauchsinformation

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Reference Member State (RMS) zugelassen sind, ist – sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o.g. Durchführungsbeschluss der EU-Kommission erfolgt ist - dem BfArM unter Angabe des oben genannten Geschäftszeichens und der dort genannten Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) innerhalb von vier Wochen eine Variation einzureichen.

Für Arzneimittel, die mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen sind, sind die entsprechenden Variations gemäß Vorgaben der CMDh über den RMS einzureichen. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erhalten nachrichtlich eine Kopie des Bescheides. Dem BfArM sollte unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitgeteilt werden, bis wann die Umsetzung erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Bescheides maßgeblich.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, die unter Punkt 1 angeordneten Maßnahmen nicht umzusetzen. Nach den geltenden gesetzlichen Vorgaben ist das BfArM dazu verpflichtet, die aktuellen Texte der Arzneimittel im Internet zur Verfügung zu stellen, unabhängig von ihrem Vermarktungsstand.

Fragen des Umgangs mit im Markt befindlicher Ware nach Einreichung der Variation beziehungsweise Änderungsanzeige sind mit der für Ihr Unternehmen zuständigen Landesbehörde abzustimmen.

Zu 2: Bedingungen der Genehmigung des weiteren Inverkehrbringens

Es wird empfohlen, bezüglich der Erstellung des Schulungsmaterials mit anderen pharmazeutischen Unternehmen zu kooperieren und dem BfArM e i n e gemeinsame Version vorzulegen. Die Einreichung sollte elektronisch unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens an die Funktionsmailbox 71@bfarm.de bzw. über CESP erfolgen. Auf die Bekanntmachung des BfArM zu beauftragten Informations- und Schulungsmaterialien wird verwiesen:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Bekanntmachungen/DE/Pharmakovigilanz/RMP/bm-phvig-rmp-20130516-educat-mat-neu.pdf?__blob=publicationFile&v=6.

Es wird empfohlen, bezüglich der Arzneimittelanwendungsstudie mit anderen pharmazeutischen Unternehmen zu kooperieren, dem PRAC bzw. dem BfArM harmonisiert ein gemeinsames Studienprotokoll vorzulegen und die Studien gemeinsam durchzuführen.

Es wird empfohlen, bezüglich des Rote-Hand-Briefes mit anderen pharmazeutischen Unternehmen zu kooperieren und dem BfArM e i n e gemeinsame Version vorzulegen. Die Einreichung sollte elektronisch unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens an die Funktionsmailbox DHPC@bfarm.de erfolgen.

Funktionsstruktur-Nummer und Geschäftszeichen

Die Umsetzung der angeordneten Änderungen ist dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter Angabe des im Briefkopf genannten Geschäftszeichens mitzuteilen. Bitte geben Sie auch die oben stehende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) einschließlich des dort genannten Stichwortes im Bemerkungsfeld an. Dies ist zwingend erforderlich, um eine Nachverfolgung der Umsetzung zu ermöglichen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Gerhard Lauktion

Anlagen:

Anlage 1: Liste der in DE betroffenen Arzneimittel

Anlage 2: Durchführungsbeschluss der EU-Kommission nebst Anlagen I bis IV

Anlage 3: draft (corr.) DHPC nebst Kommunikationsplan