Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

An
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

nachrichtlich
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom | Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben 75.03-3822-A-30646-154939/15 | (0228) 99307- 5563 | Bonn, 27.03.2015

**Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II**
Kava-Kava (Piper methysticum)-haltige Arzneimittel

Bezug: Urteil des OVG NRW vom 25.02.2015 (Az. 13 A 1371/14 bis 13 A 1378/14)

Arzneimittel s. Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie erhalten hiermit im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme zu den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.
Mit Urteilen vom 25.02.2015 (OVG 13 A 1371/14 – OVG 13 A 1378/14) hat das OVG NRW den Widerruf der Zulassungen o.a. Arzneimittel durch Bescheid des BfArM vom 21.12.2007 aufgehoben. Gleichzeitig stellt das Gericht fest, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfahrensgegenständlichen Arzneimittel derzeit ungünstig ist. Es sind deshalb Maßnahmen erforderlich, die eine weitere Verkehrsfähigkeit der Produkte ohne unvertretbare Gefahren für die öffentliche Gesundheit gewährleisten.

Unter Berücksichtigung der Feststellungen des OVG NRW und der Stellungnahme der Kommission E aus dem Jahre 2002 beabsichtigen wir, die Zulassungen nach § 30 Abs. 2a Satz 1 i.V.m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG zu ändern hinsichtlich ihrer

1. Dosierung, Anwendergruppe
2. Anwendungsdauer,
3. behandlungsbegleitenden Verpflichtung zur Bestimmung der Leberwertlaborparameter,
4. Wechselwirkungs- und Warnhinweise, Nebenwirkungen
5. Packungsgröße gemäß § 28 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG.

Die zu übernehmenden Textabschnitte sind im nachfolgenden Abschnitt *kursiv* geschrieben.

Zu oben 1. und 2.: Die Dosierung ist unter 4.2 der Fachinformation „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) folgendermaßen zu bezeichnen:
*Erwachsene: die maximale Tagesdosis beträgt 120 mg Kava-Pyrone. Die übliche Behandlungsdauer beträgt einen Monat und darf 2 Monate nicht überschreiten.*
Unter 4.3 der Fachinformation „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation „[ ] darf nicht eingenommen werden“ ist folgender Text aufzunehmen:
*Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.*

Zu oben 3. und 4.: Die Fachinformation ist im Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu ergänzen um:
*Fälle von Leberschäden bis hin zu Leberversagen mit tödlichem Ausgang wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln berichtet. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Einnahme von <Arzneimittelname> sofort zu beenden und einen Arzt aufzusuchen, wenn Zeichen einer Leberschädigung auftreten.*
*Zur Vermeidung von Leberschäden müssen die Leberwerte (GPT und y-GT) vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung 1x wöchentlich bestimmt werden. Die Bestimmung am Ende der Behandlung wird empfohlen.*

*Bei der Anwendung von <Arzneimittelname> können Wechselwirkungen mit zahlreichen anderen Arzneistoffen auftreten. Zu diesen Stoffen gehören Substrate und Inhibitoren für das Zytochrom P450 2D6 und potenziell hepatotoxische Medikamente, insbesondere Beta-Rezeptorenblocker und Antidepressiva. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden.*

In die Gebrauchsinformation ist folgender Hinweis in Abschnitt 2 einzufügen:
*Was ist zu tun, um mögliche schwerwiegende Leberprobleme zu vermeiden*
*Beenden Sie die Einnahme von <Arzneimittelname> und suchen Sie einen Arzt auf, wenn bei Ihnen Zeichen einer Leberschädigung auftreten (z.B. Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, starke Schmerzen im Oberbauch, Appetitverlust). Ihr Arzt kontrolliert Ihre Leberwerte 1x wöchentlich und nach seinem Ermessen am Ende der Behandlung.*

*<Arzneimittelname> kann mit zahlreichen anderen Arzneistoffen mit potentiell leberschädigenden Eigenschaften, insbesondere Beta-Rezeptorenblocker, Antidepressiva und Arzneimittel der Migränetherapie in Wechselwirkung treten und mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen verstärken. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol ist zu vermeiden.*

Im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation und in Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation ist nachfolgende Formulierung aufzunehmen:

*Fälle von Leberschäden bis hin zu Leberversagen mit tödlichem Ausgang wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln berichtet; die Häufigkeit ist nicht bekannt.*

Zu oben 5.: Die Packungsgrößen sind gemäß den Vorgaben des Gerichtes auf 30 Einzeldosen bei einer maximalen Tagesdosis von 120 mg zu beschränken. Die Packungsgrößen, die weiterhin zugelassen bleiben, sollen sind mit dem Antwortschreiben mitzuteilen.

Als weitere Risikominimierungsmaßnahme soll die Verwendung und Bereitstellung von Schulungsmaterial für Patienten gem. § 28 Abs. 3a AMG angeordnet werden (s. Anlage). Einheitliches Schulungsmaterial sollte über die Verbände koordiniert vorgelegt werden.

**Begründung**

Unter Zugrundelegung des derzeitigen Zulassungsstatus sind die bisher umgesetzten Maßnahmen zur Minimierung der bestehenden Risiken als nicht ausreichend zu bewerten. Das BfArM beabsichtigt deshalb zum einen die Vorschläge der Kommission E[1] zur Minderung des Anwendungsrisikos der betroffenen Arzneimittel in Umsetzung der o.a. OVG-Urteile aufzugreifen. Ergänzend ist das Risiko hepatotoxischer Nebenwirkungen aufgrund der dem BfArM vorliegenden Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel berücksichtigt worden. In diesem Zusammenhang wird auf die detaillierten Ausführungen des BfArM-Bescheids vom 12.05.2005 verwiesen. Das Gericht hat festgestellt, dass dem Nutzen der verfahrensgegenständlichen Kava-Kava-haltigen Arzneimittel Anwendungsrisiken in Form hepatotoxischer Ereignisse gegenüberstehen, also ein begründeter Verdacht für derartige Nebenwirkungen besteht.

**Wir bitten Sie bis zum 02.04.2015 um Ihre Stellungnahme unter Angabe o.a. Aktenzeichens.**
**Bitte teilen Sie bis zu diesem Zeitpunkt insbesondere und in jedem Fall mit, ob Sie beabsichtigen, die betroffenen Arzneimittel ggf. ohne Umsetzung der vom OVG für erforderlich gehaltenen Maßnahmen in Verkehr zu bringen und wann dies ggf. der Fall sein wird.**
**Auf die nach § 29 Abs. 1b AMG ohnehin bestehende Mitteilungspflicht machen wir besonders aufmerksam; nach dieser Vorschrift hat der Zulassungsinhaber der zuständigen Bundesoberbehörde den Zeitpunkt für das Inverkehrbringen des Arzneimittels unter Berücksichtigung der unterschiedlichen zugelassenen Darreichungsformen und Stärken unverzüglich mitzuteilen.**

Wir machen abschließend auf Folgendes aufmerksam:
Nach den Feststellungen des OVG ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel ohne die in dessen Urteil vom 25.02.2015 ausgeführten und mit dieser Anhörung angekündigten Maßnahmen zur Minimierung der bestehenden Risiken nicht positiv, § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG. Die Entscheidung des BfArM, mit der die hier angekündigten Änderungen umgesetzt werden, wird daher nach § 30 Abs. 3 Satz 4 AMG sofort, d.h. mit Zugang des (Stufenplan-) Bescheides vollziehbar sein. Widerspruch und Anfechtungsklage werden somit keine aufschiebende Wirkung haben. Die betroffenen Arzneimittel dürfen daher selbst im Fall der Einlegung von Rechtsmitteln nicht entgegen der anzuordnenden Auflagen oder mit Kennzeichnungen und Gebrauchs- und Fachinformationen in Verkehr gebracht werden, die den hier angekündigten Inhalten nicht entsprechen.

**Hinweis**

[1] http://www.verbrauchernews.de/artikel/0000012324.html

Für o.a. Arzneimittel kann bei wörtlicher Übernahme der Texte eine Variation vom Typ IA eingereicht werden.

In den dem BfArM vorliegenden Qualitätsunterlagen wird die Qualität der Ausgangsdroge durch den Bezug zur DAC 1998 Monografie Kava-Kava-Wurzelstock belegt. Da die Monografie inzwischen zurückgezogen wurde, muss eine eigene Monografie für die Ausgangsdroge vorgelegt werden. Die Monografie muss durch geeignete analytische Verfahren die ausschließliche Verwendung von „Noble-Kava“ sicherstellen. Wir weisen vorsorglich darauf hin, dass hierfür die Methoden der DAC Monografie nicht ausreichend sind.
Wir weisen ferner darauf hin, dass die Arzneimittel hinsichtlich ihres Abgabestatus in Übereinstimmung mit Anlage 1 zur AMVV zu kennzeichnen sind.

**Funktionsstruktur-Nummer**
Bitte geben Sie bei der Anzeige der wörtlichen Umsetzung der Texte die folgende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) an: 6118
Stichwort: Stufenplanverfahren zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln und Leberschäden

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. G. Lauktien

Anlage: Patientenheft inkl. Erinnerungskarte