



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON
TEL
E-MAIL

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, 29. Juli 2020
GESCHZ 75.15-5221-2020- 07/00868 LEU

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte
pU mit DE=CMS

SKNR 6323 (Leuprorelin - Anwendungsfehler)

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Europäisches Risikobewertungsverfahren gemäß Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG betreffend leuprorelinhaltige Depotarzneimittel (EMA/H/A-31/1486)

Hier:

Umsetzung des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe CMDh vom 25.06.2020, EMA/330921/2020

Arzneimittel: *siehe Anlage 1*

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu dem Wirkstoff Leuprorelin und dem Risiko Medikationsfehler bei Depotarzneimitteln (EMA/H/A-31/1486) liegt nun der einstimmige und damit rechtsverbindliche Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh, einschließlich der finalen nationalen Übersetzungen der Produktinformationstexte, vor. Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

Bescheid

1. Änderungen der Produktinformationen

Die Zulassungen für die in der Anlage des Bescheides genannten Arzneimittel sind zu ändern. Hierzu sind entsprechende Variations/Änderungsanzeigen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bis **zum 31.08.2020** (siehe Anhang V des Beschlusses) einzureichen und die Fach- und Gebrauchsinformationen der Fertigarzneimittel gemäß den Ausführungen des Annexes III des Beschlusses anzupassen. Siehe hierzu unter „Weiteres Vorgehen“.

Sofern die derzeitigen Texte Angaben enthalten, die dem Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh (vgl.: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products>) inhaltlich widersprechen, sind diese zu streichen.

2. Rote-Hand-Brief

Der mit dem BfArM abgestimmte gemeinsame Rote-Hand-Brief der pharmazeutischen Unternehmer ist entsprechend dem in der EU verabschiedeten und vom BfArM ergänzten Kommunikationsplan bis zum **31.07.2020** an die genannten Fachkreise abzugeben (siehe dazu Anlage 3 des Bescheides).

Begründung

Der Bescheid beruht auf § 30 Abs. 1a, Abs. 2a und Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 Arzneimittelgesetz (AMG).

Danach ist die Zulassung zu ändern, wenn dadurch einem einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh entsprochen wird.

Zu Depotarzneimitteln mit dem Wirkstoff "Leuprorelin" wurde ein europäisches Risikobewertungsverfahren gem. Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat die Koordinierungsgruppe CMDh im Verfahren nach Art. 107k der Richtlinie 2001/83/EG den oben genannten einstimmigen Beschluss gefasst. Vom BfArM ist dieser Bescheid zur Umsetzung des Beschlusses zu erlassen.

Die Koordinierungsgruppe CMDh gelangte im Rahmen ihrer Bewertung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis vorbehaltlich der in ihrem Beschluss aufgeführten Änderungen der Produktinformationen und der weiteren Auflagen (Direct Healthcare Professional Communication/Rote Hand Brief) weiterhin positiv ist.

Hieraus folgt umgekehrt, dass ohne diese Änderungen nicht mehr von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel ausgegangen werden kann. Es handelt sich daher um einen Fall des § 25 Abs.2 Satz 1 Nr.5 AMG.

Dieser Bescheid ist daher sofort vollziehbar, eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung, § 30 Abs.3 S.4 und 5 AMG.

Laut diesem Beschluss sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Arzneimittel an den in Anhang III (unter Berücksichtigung von Anhang II) dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Vom BfArM sind die betreffenden Zulassungen entsprechend den in dem Beschluss festgelegten Vorgaben zu ändern.

Zur wissenschaftlichen Begründung wird auf den Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh vom 25.06.2020 (EMA/CMDh/311342/2020), die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Annex II) und den Wortlaut zu den Änderungen der informativen Texte (Fachinformation, Packungsbeilage; siehe Annex III) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheids sind.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in das Verfahren EMEA/H/A-31/1488 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/leuprorelin.html<https://>

Der Beschluss der Koordinierungsgruppe CMDh einschließlich der Anhänge ist zu finden auf der Webseite der EMA bei „Referrals“ unter dem Namen des Verfahrens (Leuprorelin-containing depot medicinal products): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products>.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln 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.

Weiteres Vorgehen

Zu den Änderungen der Produktinformationen

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 dem BfArM unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens eine Variation einzureichen.

Für Arzneimittel, die mit Deutschland als Corned Member State (CMS) zugelassen sind, sind die entsprechenden Variations gemäß Vorgaben der Koordinierungsgruppe 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.

Arzneimittel, die als sog. Parallelimporte zugelassen sind, sind nicht unmittelbar von diesem Bescheid betroffen. Die Inhaber von Parallelimportzulassungen erhalten nachrichtlich eine Kopie des Bescheides, da für die Parallelimporte zur Anpassung an die inländische Bezugzulassung zum gleichen Termin eine nationale Änderungsanzeige gemäß § 29 AMG zur Umsetzung der Textänderungen beim BfArM einzureichen ist.

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

Ergänzende Erläuterungen zum 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 ist daher im Geltungsbereich des AMG die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote Hand-Briefes (RHB) erforderlich.

Wichtige Hinweise

Es ist zu beachten, dass die Koordinierungsgruppe CMDh beschlossen hat, dass Anwendungsfehler, die zu mangelnder Wirksamkeit führen, als *important identified risk* für alle leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel in die bestehenden RMPs aufgenommen werden sollen. Dazugehörige Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominimierungsmaßnahmen sollten ebenfalls im RMP aufgeführt werden. Für leuprorelinhaltige Depotarzneimittel, welche keinen RMP haben, muss kein RMP zu diesem Zwecke eingeführt werden. Stattdessen sollen Anwendungsfehler, die zu mangelnder Wirksamkeit führen, als *safety issue of special concern* aufgenommen werden und entsprechend im Rahmen von PSURs berichtet und diskutiert werden.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen in den Produktinformationen nicht umzusetzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Texte eines zugelassenen Arzneimittels immer dem aktuellen Stand anzupassen, unabhängig vom jeweiligen Vermarktungsstand.

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

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Kerstin Stephan

Anlagen

Anlage 1 Liste der Arzneimittel

Anlage 2 CMDh-Beschluss mit Anhängen II, III, IV, V

Anlage 3 Rote-Hand-Brief