



Durchschrift

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

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

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

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, 20. November 2019
GESCHZ 75.15-5221-2019-11/01394MTX

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte
pU mit DE=CMS

SKNR 6519
Stichwort – Methotrexat
Dosierungsfehler

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II Methotrexat- Dosierungsfehler

**Hier:
Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2019) 7680 final vom
21. Oktober 2019**

Betroffene Wirkstoffe: Methotrexat

Betroffene Darreichungsformen: oral und parenteral

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu dem Wirkstoff
Methotrexat und dem Risiko von Dosierungsfehlern (EMA/H/A-31/1463) liegt nun der
Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2019) 7680 final vom 21. Oktober 2019 vor.

Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

Bescheid

Die Zulassungen für die in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel mit dem oben genannten Wirkstoff und in den oben genannten Darreichungsformen werden wie folgt geändert:

- I. Für 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 dieses Bescheides).

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

Bitte beachten Sie, dass für verschiedene Darreichungsformen unterschiedliche Wortlaute verabschiedet wurden. Dieses betrifft nur Arzneimittel, die für mindestens oder ausschließlich eine Indikation mit einmal wöchentlicher Dosierung zugelassen sind. Die Texte betreffen folgende Abschnitte:

A) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Alle methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert:

Alle Empfehlungen zur Aufteilung der Dosis sollen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gestrichen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

- Alle methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert:

Dieser Abschnitt ist wie folgt anzupassen (neuer Text unterstrichen, gestrichener Text durchgestrichen):

~~„Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit den verschiedenen Eigenschaften des Arzneimittels und seiner Wirkungsweise haben.“~~

„Methotrexat sollte nur von Ärzten verordnet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Methotrexat haben und denen die Risiken einer Behandlung mit Methotrexat vollumfänglich bekannt sind.“

- Alle oralen Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert:

Der nachfolgende Wortlaut soll enthalten sein:

„Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass Patienten oder deren Pflegekräfte in der Lage sind, das einmal wöchentliche Behandlungsschema zu befolgen.“

- Alle parenteralen Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert (z.B. rheumatologische/ dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn)

Dieser Abschnitt soll den folgenden Wortlaut enthalten:

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Name des Arzneimittels> (Methotrexat)

<Name des Arzneimittels> (Methotrexat) darf zur Behandlung von <Indikationen, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis etc.)> **nur einmal wöchentlich angewendet werden**. Eine fehlerhafte Dosierung von <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) kann zu schwerwiegenden, einschließlich tödlich verlaufenden Nebenwirkungen, führen. Bitte lesen Sie diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sehr aufmerksam.

B) Packungsbeilage

- Alle methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert (z.B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn):

Bei Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern, sollen alle Hinweise auf eine Aufteilung der Dosis aus der Packungsbeilage entfernt werden.

- Parenterale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert (z.B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn)

Abschnitt 3: Wie ist <Name des Arzneimittels> anzuwenden?

In diesen Abschnitt soll folgender umrandeter Warnhinweis aufgenommen werden:

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von <Name des Arzneimittels> (Methotrexat):

<Name des Arzneimittels> darf zur Behandlung von <Indikationen, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordern, z.B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis etc.)> **nur einmal wöchentlich angewendet werden**. Die Anwendung von zu viel <Bezeichnung des Arzneimittels> (Methotrexat) kann tödlich sein. Bitte lesen Sie Abschnitt 3 dieser Packungsbeilage sehr aufmerksam. Wenn Sie Fragen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

C) Etikettierung

C.1) Angaben auf der äußeren Umhüllung

weitere Warnhinweise, falls erforderlich

Ein umrandeter Warnhinweis soll an klar sichtbarer Stelle, z.B. nach den Angaben zu Bezeichnung und Wirkstoff, auf der Vorderseite der äußeren Umhüllung angebracht werden. Der Warnhinweis soll eine angemessene Schriftgröße haben und Text und Umrandung sollen in roter Farbe auf weißem Hintergrund ausgeführt sein, auf jeden Fall jedoch so, dass sie mit der restlichen Verpackung kontrastieren. Der Warnhinweis soll wie folgt lauten:

- Orale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel ausschließlich mit Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern:

{Der nachfolgende Wortlaut soll auf der äußeren Umhüllung enthalten sein}

„[...]

Nur einmal wöchentlich einnehmen,

am (Wochentag der Einnahme ungekürzt eintragen)

[...]“

- Orale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert:

„[...]

Bei [Indikation*]

Nur einmal wöchentlich einnehmen,

am(Wochentag der Einnahme ungekürzt eintragen).

[...]“

*Die [Indikation] soll von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wo zutreffend, als Oberbegriff (z.B. Kolitis, Arthritis, Psoriasis) angegeben werden.

- Parenterale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel ausschließlich mit Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern:

„[...]

Nur einmal wöchentlich anwenden

am (Wochentag der Anwendung ungekürzt eintragen)

[...]“

- Parenterale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert, und onkologischer Indikation:

„[...]

Bei [Indikation*]

Nur einmal wöchentlich anwenden

am (Wochentag der Anwendung ungekürzt einfügen)

[...]“

*Die [Indikation] soll von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wo zutreffend, als Oberbegriff (z.B. Kolitis, Arthritis, Psoriasis) angegeben werden.

C.2) Angaben auf der Intermediärverpackung

weitere Warnhinweise, falls erforderlich

{Bei parenteralen Darreichungsformen soll ein Warnhinweis, z.B. in roter Farbe, einmal an einer gut sichtbaren Stelle auf der Intermediärverpackung angebracht werden. Der Warnhinweis soll wie folgt lauten:}

- **Methotrexathaltige Arzneimittel ausschließlich mit Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern:**

„Nur einmal wöchentlich anwenden“

- **Methotrexathaltige Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert:**

„Bei [Indikation*] nur einmal wöchentlich anwenden“

**Die [Indikation] soll von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wo zutreffend, als Oberbegriff (z.B. Kolitis, Arthritis, Psoriasis) angegeben werden.*

C.3) Angaben auf dem Behältnis

weitere Warnhinweise, falls erforderlich

Bei oralen Darreichungsformen soll ein Warnhinweis, z.B. in roter Farbe, auf dem Behältnis angebracht werden. Auf Blisterpackungen soll der Wortlaut wiederholt, abhängig von der Lesbarkeit in einer oder mehreren (z.B. auf mehrsprachigen Packungen) Zeilen, aufgedruckt werden. Auf anderen Behältnissen soll er nur einmal an einer gut sichtbaren Stelle angebracht werden.

Bei parenteralen Darreichungsformen (Injektionslösung in Fertigspritzen oder Fertigpens) soll der Warnhinweis einmal an einer gut sichtbaren Stelle auf dem Behältnis angebracht werden, wenn der vorhandene Platz dies zulässt.

- **Alle methotrexathaltigen Arzneimittel ausschließlich mit Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordern:**

Der Warnhinweis soll wie folgt lauten:

„Nur einmal wöchentlich einnehmen/anwenden.“ [abhängig von der Darreichungsform]

- **Alle methotrexathaltigen Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert:**

Der Warnhinweis soll wie folgt lauten:

„Bei [Indikation*] nur einmal wöchentlich einnehmen/anwenden.“ [abhängig von der Darreichungsform]

**Die [Indikation] soll von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wo zutreffend, als Oberbegriff (z.B. Kolitis, Arthritis, Psoriasis) angegeben werden.*

C.4) Text der Patientenkarte

- Orale Darreichungsformen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert:

Dieser Abschnitt soll den folgenden Wortlaut enthalten:

„DIESE PATIENTENKARTE IST NUR FÜR PATIENTEN BESTIMMT, DIE EIN METHOTREXATHALTIGES ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON <INDIKATIONEN VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ALS OBERBEGRIFF, Z.B. KOLITIS, ARTHRITIS, PSORIASIS, GEMÄSS DEN INDIKATIONEN IN DER PACKUNGSBEILAGE EINGEFÜGT> ANWENDEN.

WENN SIE METHOTREXAT GEGEN EINE DER OBEN GENANNTEN ERKRANKUNGEN ANWENDEN, DÜRFEN SIE METHOTREXAT NUR EINMAL PRO WOCHE EINNEHMEN.

Tragen Sie den Wochentag der Einnahme (vollständig ausgeschrieben) ein _____

Nehmen Sie nicht mehr als die verschriebene Dosis ein.

Eine Überdosierung kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Nebenwirkungen führen. Symptome einer Überdosis sind z.B. Halsschmerzen, Fieber, Geschwüre im Mund, Durchfall, Erbrechen, Hautausschlag, Blutungen und ungewöhnliches Schwächegefühl. Wenn Sie vermuten, mehr als die verschriebene Dosis eingenommen zu haben, wenden Sie sich sofort an einen Arzt.

Zeigen Sie diese Karte stets allen medizinischen Fachkräften, die nicht mit Ihrer Methotrexat-Behandlung vertraut sind, um sie über die einmal wöchentliche Anwendung zu informieren (z.B. bei Einweisung in ein Krankenhaus oder Wechsel der Pflegekraft).

Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsinformation, die der Packung beiliegt.“

II. Entsprechend Anhang IV des oben genannten Beschlusses der Europäischen Kommission werden folgende weitere Maßnahmen angeordnet.

1. Betreffend alle methotrexathaltigen Arzneimittel

Jeder Zulassungsinhaber hat die vereinbarten „Follow-up“ Fragebögen (siehe Anlage 4) für die gezielte Nachverfolgung für alle zu einer Überdosierung führenden Medikationsfehler umzusetzen. Hierzu sind unbedingt auch die in Abschnitt „Dringende/Wichtige Empfehlungen“ gemachten Vorgaben zu beachten.

2. Methotrexathaltige Arzneimittel zur oralen Anwendung mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Dosierung erfordert

Jeder Zulassungsinhaber hat ein Risikomanagementsystem zu betreiben, das in einem Risikomanagementplan (RMP) zu beschreiben ist, der bei den relevanten zuständigen Behörden bis zum 21.01.2020 einzureichen ist.

Der RMP hat die folgenden zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung zu enthalten, um den wichtigen identifizierten Risiken von Medikationsfehlern, die zu einer Überdosierung führen, Rechnung zu tragen:

- Schulungsmaterial(ien) für Angehörige der Heilberufe, die gemäß den vereinbarten Kernelementen ausgearbeitet werden;

- die vereinbarte Patientenkarte.

3. Darreichungsform: Tabletten

Die Zulassungsinhaber haben als Behältnis verwendete Flaschen oder Röhrchen durch Blisterpackungen bis zum 21.10.2023 zu ersetzen.

1. Rote-Hand-Brief

Der mit dem BfArM abgestimmte gemeinsame Rote-Hand-Brief der pharmazeutischen Unternehmer ist zeitgleich mit diesem Bescheid entsprechend dem mit dem BfArM abgestimmten Kommunikationsplan an die genannten Kreise abzugeben (siehe dazu Anlage 3 des Bescheides).

Begründung

Der Bescheid beruht auf § 30 Abs. 1 a, Abs. 2a und Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 Arzneimittelgesetz (AMG) und wird erlassen, um einem Beschluss der Europäischen Union nach Art. 34 der Richtlinie 2001/83/EG zu entsprechen.

Das Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der RL/2001/83/EG ist inzwischen abgeschlossen. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA hat die EU-Kommission den oben genannten Durchführungsbeschluss herbeigeführt. Vom BfArM ist dieser Bescheid zur Umsetzung dieses Beschlusses zu erlassen. Die Anordnungen dienen der Umsetzung von Artikel 1 bis 4 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2019) 7680 final vom 21. Oktober 2019.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in das Verfahren EMEA/H/A-31/1463 einbezogen worden und das BfArM hat über das Verfahren auf seiner Webseite informiert:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/methotrexat-neu.html.

Der PRAC gelangte im Rahmen seiner Bewertung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von methotrexathaltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Hieraus folgt, dass ohne diese Änderungen und weiteren Maßnahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen 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.

Zur weiteren wissenschaftlichen Begründung wird auf den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2019) 7680 final vom 21. Oktober 2019 einschließlich der in das Verfahren eingeschlossenen Arzneimittel, der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Anhang II), des Wortlauts zu den Änderungen der informativen Texte (Umverpackung, Fachinformation,

Packungsbeilage (siehe Anhang III) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheids sind (Anlage 2 des Bescheides).

Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register unter dem Namen des Verfahrens (2019) 7680 zu finden: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

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.

Dringende/Wichtige Empfehlungen

1. Zulassungen methotrexathaltiger Arzneimittel mit einer Indikation/Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert/erfordern:

Zur Erhöhung der Patientensicherheit wird den Inhabern der o.g. Zulassungen dringend empfohlen, die Bezeichnung der jeweiligen Arzneimittel um einen geeigneten deutlichen Zusatz, der auf die wöchentliche Anwendung hinweist, zu ergänzen (z. B. „wöchentlich“).

2. Aufteilung (Splitting) der Zulassung methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert, und gleichzeitig onkologischer Indikation

Um die Empfehlung unter 1 nach dem beschriebenen Zusatz bei der Bezeichnung (z.B. wöchentlich) umsetzen zu können, wird den Inhabern von Zulassungen methotrexathaltiger Arzneimittel mit mindestens einer Indikation, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert, und onkologischer Indikation dringend empfohlen, die bestehende Zulassung aufzuteilen. Nach erfolgter Aufteilung der betroffenen Zulassungen stünde dann eine Zulassung mit Indikationen, die eine einmal wöchentliche Behandlung erfordert (z.B. rheumatologische/dermatologische Erkrankungen oder Morbus Crohn) und eine separate Zulassung mit onkologischer/n Indikation/Indikationen zur Verfügung.

3. Therapiegerechte Packungsgrößen

Zur Erhöhung der Patientensicherheit wird den Zulassungsinhabern dringend empfohlen nicht therapiegerechte Packungsgrößen unter Berücksichtigung der Stärke der jeweiligen Zulassung per Änderungsanzeige/Variation abzumelden.

4. Rücklauf Nachverfolgung (Follow-up Fragebogen)

Um die Quote der Rückmeldungen im Rahmen der gezielten Nachverfolgung mit den Follow-up Fragebögen zu erhöhen und den Aufwand für meldende Ärzte so gering wie möglich zu halten, wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nur die Fragen nach

Informationen gestellt werden sollen, die nicht bereits in der initialen Meldung enthalten waren. Alternativ sollen die bereits gemeldeten Informationen durch den Zulassungsinhaber in die Follow-up Fragebögen eingetragen werden und dem Arzt somit ein bereits vorausgefüllter Fragebogen übersendet werden.

Ergänzende Erläuterungen:

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 Arzneimittelgesetzes die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote Hand-Briefes (RHB) erforderlich.

Gemäß § 11 a Absatz 2 Satz 1 AMG sind Sie als pharmazeutischer Unternehmer verpflichtet, die Änderungen der Fachinformation, die für die Therapie relevant sind, den Fachkreisen in geeigneter Form zugänglich zu machen.

Den Zulassungsinhabern wird empfohlen, in geeigneter Weise optische Änderungen an der Tablette vorzunehmen, um Verwechslungen mit insbesondere folsäurehaltigen Arzneimitteln, die z.T. täglich verabreicht werden, zu verhindern.

Weiteres Vorgehen

Zu den Bedingungen der Genehmigung des weiteren Inverkehrbringens

Risikominimierungsmaßnahmen sind gem. den im Anhang IV des Durchführungsbeschlusses genannten Fristen umzusetzen.

Risikomanagementplan

Die Umsetzung des angeordneten Risikomanagementplans (RMP) erfolgt nach C.I.11.b der Ausführlichen Leitlinie zu den verschiedenen Kategorien von Änderungen 2013/C 223/01 und ist mittels Variation Typ II anzuzeigen.

Bei der Vorlage des **Risikomanagementplans** sollte im Betreff unbedingt das oben aufgeführte Geschäftszeichen 75.15-5221-2019-11/01394MTX genannt werden. Der Risikomanagementplan sollte als Worksharing-Variation eingereicht werden, wenn Zulassungen in mehreren EU-Mitgliedsstaaten bestehen.

Schulungsmaterial

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 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.

Die angeordneten 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 auch für Zulassungsinhaber generischer Arzneimittel und Parallelimporte.

Patientenkarte

Bis zur Implementierung der Patientenkarte in/an der Packung muss jeder pharmazeutische Unternehmer allen Apotheken eine ausreichende Anzahl geeigneter Patientenkarten zur Verfügung stellen, und diese darauf hinweisen, dass diese bis zur Implementierung mit jeder Packung/Verordnung an den Patienten abzugeben sind. Daher sind zunächst 20 Exemplare der Patientenkarte mit dem Rote-Hand-Brief zu versenden.

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 – sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o.g. Durchführungsbeschluss der EU-Kommission erfolgt ist – dem BfArM unter Angabe des oben genannten Geschäftszeichens (GeschZ) innerhalb von vier Wochen nach Zugang dieses Bescheides eine Variation Typ IB einzureichen. Hierbei sind auch Mock-ups einzureichen.

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.

Für Arzneimittel, die mit Deutschland als Corned 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 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, 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

gez.

Dr. Kerstin Stephan

Anlagen

Anlage 1. Liste der Arzneimittel mit DE=RMS, nationale Zulassungen

(gesondert und nicht zum Mitversenden: Liste der AM mit DE=CMS, Liste der Parallelimporte)
Anlage 2: Durchführungsbeschluss mit Anhängen II-IV
Anlage 3: Rote-Hand-Brief
Anlage 4: Targeted Follow-up Fragebogen