



## Durchschrift

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

pharmazeutische Unternehmer  
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz  
BEARBEITET VON Birgit Folgmann  
TEL +49 (0)228 99 307-5648  
E-MAIL Birgit.Folgmann@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, 16. Juli 2018

GESCHZ 75.02-3822-V17015-13736/18

**SKNR 6508**

Stichwort Retinoide (Teratogenität/Neuropsych)

### nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte, pharmazeutische Unternehmer mit Zulassungen DE=CMS

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

### **Retinoide: Teratogenes Risiko und Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen;**

**Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2018)4024 final vom 21.6.2018**

Betroffene Wirkstoffe: Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin

Betroffene Darreichungsformen: oral, topisch

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu den Retinoiden in der oralen und topischen Anwendung und den teratogenen Risiken und Risiken neuropsychiatrischer Nebenwirkungen (EMA/H/A-31/1446) liegt nun der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vor (C(2018)4024 final). Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

## Bescheid

**1. Die Zulassungen** für die in der Anlage 1 des Bescheides genannten Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen und Darreichungsformen werden zum 15. August 2018 wie folgt **geändert**:

Für die äußere Verpackung (Umverpackung), die Fach- und die 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.

Bitte beachten Sie, dass für verschiedene Wirkstoffgruppen und Darreichungsformen unterschiedliche Wortlaute verabschiedet wurden. Die Texte betreffen folgende Abschnitte:

*A. Orales Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin und Teratogenität:*

Fachinformation: Schwarzes Dreieck, im Abschnitt 4.4 Warnhinweis zu teratogenen Effekten und Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm, umrandeter Warnhinweis

Gebrauchsinformation: Schwarzes Dreieck, umrandeter Warnhinweis unter der Arzneimittelbezeichnung sowie im Abschnitt 2 Warnhinweise zu teratogenen Effekten (Kontraindikation bei bestehender/vermuteter Schwangerschaft) und Informationen zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Barcode am Ende der Packungsbeilage

Umverpackung: Anwender-getesteter umrandeter Warnhinweis, kein Piktogramm zur Teratogenität in Deutschland

*B. Orales Acitretin, Tretinoin, Bexaroten und neuropsychiatrische Nebenwirkungen:*

Fachinformation: Warnhinweise im Abschnitt 4.4

Gebrauchsinformation: Warnhinweise im Abschnitt 2

*C. Orales Alitretinoin, Isotretinoin und neuropsychiatrische Nebenwirkungen:*

Fachinformation: Warnhinweise im Abschnitt 4.4 und Nebenwirkungen im Abschnitt 4.8

Gebrauchsinformation: Warnhinweise im Abschnitt 2 und Nebenwirkungen im Abschnitt 4

*D. Topisches Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tretinoin, Tazaroten und Teratogenität:*

Fachinformation: Kontraindikationen im Abschnitt 4.3 und Hinweise im Abschnitt 4.6

Gebrauchsinformation: Kontraindikationen und Hinweise unter Schwangerschaft im Abschnitt 2

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

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: Warnhinweis auf äußerer Verpackung**

Für Acitretin-, Alitretinoin- oder Isotretinoin-haltige Arzneimittel in der oralen Anwendung hat die äußere Verpackung spätestens ab dem 21.9.2018 den gerahmten Warnhinweis zum teratogen Risiko der Arzneimittel und der Notwendigkeit einer effektiven Empfängnisverhütung aufzuweisen (zum Wortlaut siehe Anhang III der Kommissionsentscheidung, Anlage 2 des Bescheides). Der Durchführungsbeschluss sieht das User Testing durch eine deutsche Patientenorganisation vor.

### **B: Schulungsmaterial zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm**

Für Acitretin-, Alitretinoin- oder Isotretinoin-haltige Arzneimittel in der oralen Anwendung sind die vorhandenen Schulungsmaterialien zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm gemäß den EU-weit verabschiedeten Eckpunkten (siehe dazu Anlage 3) zu aktualisieren und dem BfArM zu einem noch zu kommunizierenden Zeitpunkt einzureichen.

### **Rote-Hand-Brief**

Der mit dem BfArM abgestimmte gemeinsame Rote-Hand-Brief der pharmazeutischen Unternehmer ist zeitgleich mit dem überarbeiteten und mit dem BfArM abgestimmten Schulungsmaterial entsprechend dem in der EU verabschiedeten Kommunikationsplan an die genannten Kreise abzugeben (siehe dazu Anlage 4 des Bescheides).

### **C: Arzneimittelanwendungsstudie**

Um die Wirksamkeit der aktualisierten Risikominimierungsmaßnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter, die sich aus oben genanntem Risikobewertungsverfahren ergeben haben, zu bewerten, haben die Zulassungsinhaber von Acitretin-, Alitretinoin- oder Isotretinoin-haltigen Arzneimitteln in der oralen Anwendung eine Arzneimittelanwendungsstudie durchzuführen und die Ergebnisse einzureichen. Das Studiendesign hat darauf abzielen, die Wirksamkeit der Risikomanagementmaßnahmen zu bewerten und zu quantifizieren, und es muss eine Analyse und Bewertung vor und nach der Implementierung der Risikominimierungsmaßnahmen umfassen. Die Ergebnisse dieser Arzneimittelanwendungsstudie sind dem BfArM in Berichtsform bis zum 21.6.2022 zu übermitteln.

Im Zusammenhang mit Punkt A bis C wird ergänzend auf den Anhang IV der Kommissionsentscheidung vom 21.6.2018 (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. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu den Retinoiden ist inzwischen abgeschlossen. Basierend auf der Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) und des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) 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)4024 final vom 21.6.2018.

Der PRAC gelangte im Rahmen seiner Bewertung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Retinoid-haltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und des Risikomanagementplans, der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und der damit im Zusammenhang stehenden Kommunikation 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 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)4024 final 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) sowie die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringens (siehe Anhang IV) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheids sind (Anlage 2 des Bescheides).

Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register unter dem Namen der Arzneimittelgruppe (Retinoide) zu finden: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh\\_others.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm)

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA in das Verfahren EMEA/H/A-31/1446 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/retinoide.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/retinoide.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 Parallelimporte.

#### 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, die hier im Zusammenhang mit dem aktualisierten Schulungsmaterial (Educational Material) dargestellt werden, ist daher im Geltungsbereich des AMG die Übermittlung der Informationen an die Fachkreise in Form eines Rote Hand-Briefes (RHB) erforderlich.

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

Die EU-Gremien haben des Weiteren dargelegt, dass es allen in das Risikobewertungsverfahren eingeschlossenen pharmazeutischen Unternehmern obliegt, die Information an die Fachkreise weiterzugeben (siehe Anlage 4 des Bescheides, Kommunikationsplan zum DHPC).

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

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

Pharmazeutische Unternehmer erhalten für ihre Parallelimporte ein gesondertes Schreiben mit Verweis auf diesen Bescheid, um sich zeitnah an die Bezugszulassung anzupassen.

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

Sofern seitens der Parallelimporteure keine Schulungsmaterialien nach Maßgabe der obigen Ausführungen bereit gestellt werden, wird die Anordnung entsprechender Maßnahmen durch Bescheid gemäß § 30 Abs. 2a AMG geprüft werden.

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](mailto:DHPC@bfarm.de) erfolgen.

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.

### Funktionsstruktur-Nummer und Geschäftszeichen

Die Umsetzung der angeordneten Änderungen ist dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter Angabe des im Briefkopf genannten Geschäftszeichens (GeschZ) 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

gez. Dr. Gerhard Lauktien

### Anlagen:

*Anlage 1:* Liste der in DE betroffenen Arzneimittel

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

*Anlage 3:* Schulungsmaterial für orales Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin (Englische Fassungen der Checkliste für Ärzte mit Bestätigungsformular, der Patientenkarte, der Apothekercheckliste)

*Anlage 4:* DHPC nebst Kommunikationsplan (Appendix 4 CHMP-Opinion)