

## **Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln**

vom 2. September 2013

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

### **Donepezil und Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS)**

*Bezug:*

1. Veröffentlichung auf der EMA-Webseite EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012
2. Anhörung des BfArM nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 30. Januar 2013 (AZ 75.02-3822-V-15409-45058/13), veröffentlicht als Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 21. Februar 2013
3. Stellungnahme eines pharmazeutischen Unternehmers vom 26. Februar 2013
4. Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Industrie unter Federführung des BAH vom 21. März 2013

Bezug nehmend auf die oben genannte Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, und unter Berücksichtigung der oben genannten Stellungnahmen ergeht folgender

### **Bescheid**

**Die** gemäß § 25 Abs. 1 AMG erteilten **Zulassungen** für Arzneimittel mit dem oben genannten Wirkstoff sowie Zulassungen, die gemäß § 25 i.V. m. § 25 b) AMG im dezentralen oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat (RMS) erteilt wurden und die Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen betreffen, **sind zum 31. Dezember 2013 wie folgt zu ändern:**

#### **Fachinformation:**

In die Fachinformation ist jeweils zu Beginn des Abschnitts einzufügen:

#### **Abschnitt 4.4. Warnhinweise**

##### „Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)“

Über MNS, einen potentiell lebensbedrohlichen Zustand, charakterisiert durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, vegetative Instabilität, Veränderungen des Bewusstseins und Erhöhung der Creatinkinase (CK), wurde sehr selten im Zusammenhang mit Donepezil berichtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Antipsychotika einnahmen. Weitere Symptome können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome eines MNS entwickelt oder unklares, hohes Fieber hat ohne eine zusätzliche klinische Manifestation des MNS, muss die Behandlung abgebrochen werden.“

#### **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Unter der Systemorganklasse: „Erkrankungen des Nervensystems“:

*Sehr selten:* „malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)“

## **Gebrauchsinformation:**

In die Gebrauchsinformation ist zu Beginn des Abschnitts einzufügen:

### **Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

#### „Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie diese schweren Nebenwirkungen bemerken. Möglicherweise brauchen Sie dringend ärztliche Behandlung.

- Fieber mit Muskelsteifigkeit, Schwitzen oder Veränderungen des Bewusstseins (sogenanntes malignes neuroleptisches Syndrom)“

## **Begründung**

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen der Arzneimittel werden gemäß § 28 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) des Arzneimittelgesetzes – AMG – angeordnet. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hatte das Risiko für das Auftreten des malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) bei Donepezil-haltigen Arzneimitteln wissenschaftlich bewertet. Als Ergebnis dieser Beurteilungen wurde im Juli 2012 festgestellt, dass die Produktinformationen geändert werden müssen, um den Risiken wirksam zu begegnen.

Zur weiteren Begründung wird verwiesen auf die Veröffentlichung der PhVWP (Dokument EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012) sowie auf den darauf basierenden Beschluss der Koordinierungsgruppe (CMDh) der EMA vom September 2012, die zu finden sind unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf) und unter [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/cmdh\\_pressreleases/2012\\_09d.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2012_09d.pdf).

In ihrer im Bezug unter Punkt 4 genannten Stellungnahme zur Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, weisen die Verbände der pharmazeutischen Industrie unter Federführung des BAH darauf hin, dass die dort im Abschnitt 4 der Gebrauchsinformation gewählte Überschrift „Bedeutsame Nebenwirkungen“ problematisch sein kann, da sie zu einer missverständlichen Gewichtung der aufgeführten schweren Nebenwirkungen führen könnte. Im Bescheid wurde sie deshalb nunmehr durch die Passage „schwerwiegende Nebenwirkungen“ ersetzt. Für diejenigen pharmazeutischen Unternehmer, die die bisherige Überschrift bereits in die Gebrauchsinformation ihrer Donepezil-haltigen Arzneimittel übernommen haben, führt diese Klarstellung im Bescheid jedoch nicht zur Notwendigkeit einer erneuten Änderung der Produktinformationen. Damit ist auch die unter Punkt 3 des Bezugs genannte Stellungnahme berücksichtigt.

Da die Produktinformationen vieler Donepezil-haltiger Arzneimittel gemäß der oben unter Punkt 4 genannten Stellungnahme die Warnhinweise und Hinweise auf Nebenwirkungen zwar inhaltlich, jedoch mit anderer Wortwahl bereits enthalten, wird die Frist zur Änderung der Produktinformationen bis Ende des Jahres ausgedehnt. Die wortwörtliche Anpassung ist jedoch aus Gründen der Verwaltungsvereinfachung erforderlich.

**Ab dem 31. Dezember 2013** ist das Inverkehrbringen Donepezil-haltiger Arzneimittel nur noch mit Produktinformationen zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig und in der gleichen Wortwahl enthalten.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

### **Weiteres Vorgehen**

Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens formlos mitzuteilen.

Wenn die Produktinformationen der betroffenen Arzneimittel die im Bescheid genannten Texte noch nicht oder in anderer Wortwahl enthalten, sind dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der unten genannten Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) mitzuteilen.

Dabei ist 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, unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens eine Variation vom Typ IA<sub>IN</sub> bzw. bei sog. Parallelimporten eine nationale Änderungsanzeige beim BfArM einzureichen.

Arzneimittel, die dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen wurden, sind nicht unmittelbar vom Bescheid betroffen. Die pharmazeutischen Unternehmer sollten sich zur Umsetzung der Texte an den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitteilen, bis wann die Umsetzung erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieser Bekanntmachung maßgeblich.

### **Funktionsstruktur-Nummer**

Bitte geben Sie bei der Anzeige der wortwörtlichen Umsetzung der Texte die folgende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR) an: 4769

Stichwort: „Umsetzung Stufenplan ‚Donepezil und MNS“

Aktenzeichen 75.02-3822-V-15409-384177/13  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53113 Bonn

Prof. Dr. Walter Schwerdtfeger