



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

Pharmazeutische Unternehmer
- siehe Verteiler -

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (01888) 307 - 3232 Bonn 11.06.2003

B 7172-A-40729-56042/03

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Beta-Carotin-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung
Arzneimittel siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

Sie erhalten hiermit im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme innerhalb von 4 Wochen nach Zugang dieses Schreibens zu folgendem Sachverhalt und den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.

Auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse besteht nach Auffassung des BfArM der begründete Verdacht, dass die o.g. Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen, sofern nicht die im folgenden aufgeführten Maßnahmen umgesetzt werden.

Das BfArM beabsichtigt daher, folgende Maßnahmen anzuordnen. Die Texte sind in die Fach- und Gebrauchsinformation zu integrieren:

I. Beta-Carotin als Wirkstoff

a) Bei Arzneimitteln, die Beta-Carotin als Wirkstoff enthalten und für die die empfohlene tägliche maximale Einnahme 20 mg Beta-Carotin überschreitet, ist im Abschnitt „Gegenanzeigen“ einzufügen:

- „Raucher“

Im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ ist zu ergänzen:

- „[Arzneimittelname] darf von Rauchern nicht eingenommen werden. In klinischen Studien war das Risiko für das Auftreten von Lungenkrebskrankungen bei Rauchern erhöht, wenn zusätzlich zur normalen Ernährung täglich 20 mg Beta-Carotin über einen längeren Zeitraum (bis 24 Monate) eingenommen wurden.“



b) Für Arzneimittel, für die die empfohlene tägliche maximale Einnahme zwischen 2 und 20 mg Beta-Carotin liegt, ist im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung“ zu ergänzen:

- „[Arzneimittelname] soll von Rauchern nicht über einen längeren Zeitraum regelmäßig eingenommen werden. In klinischen Studien war das Risiko für das Auftreten von Lungenkrebs-erkrankungen bei Rauchern erhöht, wenn zusätzlich zur normalen Ernährung täglich 20 mg Beta-Carotin über einen längeren Zeitraum (bis 24 Monate) eingenommen wurden.“

II. Beta-Carotin als Hilfsstoff

Bei Arzneimitteln, die Beta-Carotin nur als Hilfsstoff enthalten und bei deren Anwendung mehr als 2 mg Beta-Carotin pro Tag eingenommen werden, darf Beta-Carotin nicht weiter als Hilfsstoff verwendet werden. Ein Austausch gegen einen anderen Farbstoff ist zulässig und muss dem BfArM angezeigt werden.

III. Beta-Carotin als Wirkstoff oder Hilfsstoff (weniger als 2 mg Tagesdosis)

Zu Arzneimitteln, bei deren Anwendung insgesamt (als Wirkstoff und Hilfsstoff) weniger als 2 mg Beta-Carotin pro Tag eingenommen werden, sind keine Änderungen der Produktinformationen oder der Zusammensetzung des Arzneimittels erforderlich.

Dem BfArM liegen wissenschaftliche Erkenntnisse über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko und eine erhöhte Mortalität bei Rauchern durch die Gabe von β -Carotin vor. Die vorgesehene Maßnahme basiert im wesentlichen auf den Ergebnissen der Lungenkrebs-Preventionsstudie (ATBC Cancer Prevention Study Group, 1994) und der CARET-Studie (Omenn *et al.*, 1996). Ziel dieser beiden randomisierten, doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten klinischen Studien war es, den Nutzen von β -Carotin-Gaben bei männlichen Rauchern bzw. bei Rauchern und Asbest-Arbeitern zu untersuchen. Die Teilnehmer der ATBC-Studie, 29.133 männliche Raucher, die bei Studienbeginn zwischen 50 und 69 Jahre alt waren, wurden in vier Gruppen randomisiert. Eine Gruppe (n = 7.282) erhielt 20 mg β -Carotin/Tag, eine Gruppe (n = 7.278) eine Kombination aus 20 mg β -Carotin/Tag und 50 mg alpha-Tocopherol/Tag, eine Gruppe (n = 7.286) 50 mg alpha-Tocopherol/Tag und eine Kontrollgruppe (n = 7.287) Plazebo. Die Inzidenz von Lungenkrebsfällen war um 18 % höher bei den Studienteilnehmern, die β -Carotin eingenommen hatten (n = 14.560) als bei denen, die Plazebo oder alpha-Tocopherol einnahmen (n = 14.573). Die Gesamtmortalität der Studienteilnehmer, die β -Carotin erhalten hatten war 8 % höher als bei den Teilnehmern, die kein β -Carotin eingenommen hatten. Hinweise auf eine Interaktion zwischen β -Carotin und alpha-Tocopherol im Zusammenhang mit der Lungenkrebsinzidenz und Mortalität wurden nicht gefunden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die CARET-Studie. Die CARET-Studie mit insgesamt 18.314 Teilnehmern wurde initiiert, um die Hypothese zu testen, ob β -Carotin und Vitamin A die Lungenkrebsinzidenz in Risikopopulationen reduziere. Das Ergebnis war in der aktiv behandelten Gruppe eine 28 % höhere Inzidenz für Lungenkrebs als die Plazebo-Gruppe. Außerdem waren die Gesamtmortalität und die Mortalität aus kardiovaskulären Gründen um 17 bzw. 26 % höher. Die Studie wurde aufgrund der Ergebnisse 21 Monate vor dem geplanten Ende abgebrochen. Beide Studien kommen somit zu dem Ergebnis, dass eine längerfristige Einnahme von β -Caroten für Raucher schädlich ist.

Sie können ein weiteres Verfahren nach dem Stufenplan und einen kostenpflichtigen Bescheid vermeiden, indem Sie die o. g. Änderungen im Rahmen einer Anzeige gem. § 29 AMG für Ihre betroffenen Arzneimittel übernehmen, wobei ein konkreter Umstellungstermin innerhalb der nächsten 2 Monate genannt werden sollte.

Wir weisen weiter darauf hin, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte

Literatur:

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar S., Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996 May 2;334(18):1150-5.

Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack, MG, Brodtkin CA, Hammar S., Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 6;88(21):1550-9.

The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15):1029-35.