

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Budesonid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Budesonid ist zur Behandlung von Erkrankungen in drei Organsystemen angezeigt: den Atemwegen, dem Darm und der Haut.

Nach Prüfung der im regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht vorgelegten Daten gelangte der PRAC zur nachstehenden Schlussfolgerung:

Verschwommenes Sehen

Verschwommenes Sehen ist in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Budesonid-Kapseln (Entocort) als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) aufgeführt, nicht aber bei anderen Budesonid enthaltenden Arzneimitteln. Kumulativ wurden 126 Fälle von verschwommenem Sehen im Hinblick auf die inhalativen und intranasalen Darreichungsformen gemeldet. Da die Wirkung über eine systemische Aufnahme von Budesonid erfolgen soll und da andere Budesonid-Formulierungen ebenfalls systemisch resorbiert werden, ist die UAW im Hinblick auf den Wirkmechanismus für alle Formulierungen relevant. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass der Begriff „verschwommenes Sehen“ für alle Budesonid-Formulierungen relevant ist.

Aufgrund der Anzahl der gemeldeten UAWs ist die Häufigkeit der Nebenwirkung „verschwommenes Sehen“ mit der Häufigkeit „selten“ für enteral und intranasal zu verabreichende Formulierungen und mit der Häufigkeit „gelegentlich“ für inhalativ und über die Haut zu verabreichende Formulierungen anzugeben.

Zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC)

Die zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC) ist durch die Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit am hinteren Pol des Augenhintergrundes gekennzeichnet, die schließlich zu einer Netzhautablösung führt. Diese Netzhauterkrankung steht in engem Zusammenhang mit Stress und der Anwendung von Corticosteroiden und wurde beobachtet, nachdem Corticosteroide lokal auf inhalativem und intranasalem, epiduralem, intraartikulärem, topisch-dermalem und periokulärem Wege verabreicht wurde. Die kumulativen Daten legen nahe, dass topische Darreichungsformen von Budesonid möglicherweise das Risiko für eine CSC erhöhen. Bei Augenproblemen ist es daher wichtig, Patienten und Ärzte darauf aufmerksam zu machen, dass topisch angewendetes Glucocorticoid möglicherweise zum Auftreten und/oder zur Verschlechterung einer Erkrankung beiträgt.

Daher ist in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ein Warnhinweis aufzunehmen, der Ärzten den Rat erteilt, Patienten an einen Augenarzt zu überweisen, wenn Anzeichen für eine Sehstörung, die beispielsweise durch eine CSC verursacht wurde, auftreten. Die Packungsbeilage ist entsprechend zu aktualisieren.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge des PSUR-Bewertungsverfahrens vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an der Produktinformation von Arzneimitteln, die Budesonid enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Die CMDh berücksichtigt auch die Überlegung des PRAC, die empfohlenen Änderungen auch für Budesonid enthaltende Kombinationspräparate umzusetzen, da diese UAWs als relevant betrachtet werden, und den Warnhinweis außerdem in die Produktinformation aufzunehmen.

Wie in der veröffentlichten Fachliteratur gezeigt, werden verschwommenes Sehen und zentrale seröse Chorioretinopathie darüber hinaus als Problem im Zusammenhang mit der gesamten Arzneimittelgruppe der Corticosteroide erachtet, und die Produktinformation sollte ebenfalls geändert werden, damit sie diesen zusätzlichen Warnhinweis und diese zusätzlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen entsprechend enthält.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Budesonid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Budesonid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Budesonid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Enterale Formulierungen von Budesonid

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „selten“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Die folgenden möglichen Nebenwirkungen sind Abschnitt 4 mit der Häufigkeit „selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen**

Inhalative Formulierungen von Budesonid

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter

anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Die folgenden möglichen Nebenwirkungen sind Abschnitt 4 mit der Häufigkeit „gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen**

Intranasale Formulierungen von Budesonid

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4.

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „selten“ hinzuzufügen:

Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Die folgenden möglichen Nebenwirkungen sind Abschnitt 4 mit der Häufigkeit „selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen**

Dermatologische Formulierungen von Budesonid

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Sehstörung

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Augenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „gelegentlich“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4)**

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Wenn bei Ihnen verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

- Abschnitt 4

Die folgende mögliche Nebenwirkung ist Abschnitt 4 mit der Häufigkeit „gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)“ hinzuzufügen: **Verschwommenes Sehen**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. März 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Mai 2017