

Bescheid:

Für benzalkoniumchlorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung in der Nase wird zum **1. Mai 2004** die folgende Ergänzung/ Änderung der Gebrauchs- und Fachinformation angeordnet:

1. In die Fachinformation sind folgende Texte aufzunehmen:

In den Abschnitt „Warnhinweise“:

„Das in /Name des Arzneimittels/ enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann, insbesondere bei längerer Anwendung, eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – so weit möglich - ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.“

In den Abschnitt „pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften“:

„Die präklinischen Daten zeigen sowohl in vitro als auch in vivo, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen toxischen Effekt auf die Zilien, bis hin zum irreversiblen Stillstand, ausübt. Des weiteren wurden histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut induziert.“

Diesem Wortlaut widersprechende Angaben sind aus der Fachinformation *zu streichen*.

2. In die Gebrauchsinformation sind folgende Texte aufzunehmen:

In den Abschnitt „Warnhinweise“:

„Das in /Name des Arzneimittels/ enthaltene Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) kann, insbesondere bei längerer Anwendung, eine Schwellung der Nasenschleimhaut hervorrufen. Besteht ein Verdacht auf eine derartige Reaktion (anhaltend verstopfte Nase), sollte – so weit möglich - ein Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff verwendet werden. Stehen solche Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoff nicht zur Verfügung, so ist eine andere Darreichungsform in Betracht zu ziehen.“

Diesem Wortlaut widersprechende Angaben sind aus der Gebrauchsinformation *zu streichen*.

Begründung

Die Anordnung der Maßnahmen beruht auf § 28 Abs. 1 und 2, Nr. 2 Buchst. a und Nr. 2a Buchst. a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24. August 1976 (Arzneimittelgesetz - AMG) in der Fassung der Bekanntmachung des Gesetzes vom 11. Dezember 1998 (BGBl I 3586), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 21. August 2002 (BGBl I 3352)

Die dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorliegenden Unterlagen und wissenschaftlichen Erkenntnisse zeigen, dass Benzalkoniumchlorid, welches als Konservierungsmittel in Arzneimitteln zur Anwendung in der Nase eingesetzt wird, in präklinischen Untersuchungen (in vitro und in vivo) ein deutlich zytotoxisches Potential besitzt. So zeigen die In-vitro-Untersuchungen, dass BAC konzentrations- und zeitabhängig einen schädigenden Effekt auf die Zilienschlagfrequenz und die Zellmorphologie der Mukosa hat. Die eingesetzten Konzentrationen bewegten sich in der gleichen Größenordnung wie bei therapeutischer Anwendung (v.d. Donk et al, 1980; Steinsvag et al, 1996; Berg et al, 1995; Hofmann et al, 1998). Studien von Berg et al. (1997), Kuboyama et al. (1997) und Cho et al. (2000) zeigen, dass die schädliche Wirkung von BAC auf die Mukosa der Nase, die in vitro gezeigt wurde, auch in vivo an der Ratte nachgewiesen werden kann. So wurden folgende Veränderungen der Nasenschleimhaut nach Behandlung mit BAC beobachtet: entzündliche Zellinfiltration, glanduläre Proliferation, Hyperplasie, Metaplasie, Ödeme, Zilien- und Mucusverlust. Die respiratorische Mukosa der Ratte ist in struktureller, funktioneller und metabolischer Hinsicht der des Menschen ähnlich (Berg et al., 1997). Eine Studie von Ainge (1994) an Ratte und Affe verlief negativ, weist aber methodische Mängel auf. So wurden nur begrenzte Regionen der Nase untersucht (untere Nasenmuschel), des weiteren könnte der Anteil an Kortison die schädlichen Effekte von BAC überdeckt haben, da keine kortisonfreie Kontrolle mitgeführt wurde.

Die präklinisch ermittelten, z.T. sehr ausgeprägten Schädigungen der Nasenschleimhaut können durch klinische Studien in diesem Ausmaß nicht bestätigt werden. Offensichtlich weist die menschliche Nasenschleimhaut in vivo protektive Mechanismen gegen topisch applizierte Substanzen auf. Eine wesentliche Bedeutung dürften dabei der schützenden Schleimschicht und der Verdünnung von Substanzen durch das Nasensekret zukommen (Bernstein 2000). Für die Unterschiede der histologischen Ergebnisse aus den präklinischen und klinischen In-vivo-Studien dürfte außerdem der jeweilige Entnahmeort der Nasenschleimhaut eine Erklärung

bieten. Die verschiedenen Bereiche der Nasenschleimhaut sind dem Einfluss von BAC unterschiedlich stark ausgesetzt. So ist die BAC-Konzentration nach der Applikation von Nasenspray oder -tropfen im vorderen Bereich des Nasenseptums sowie der Spitze der unteren und mittleren Nasenmuschel besonders hoch (Bernstein et al. 2000) und insbesondere in diesen Bereichen sind Veränderungen zu erwarten.

Auch wenn die präklinischen Befunde nicht in vollem Umfang in klinischen Untersuchungen belegt werden konnten, zeigen doch verschiedene klinische Studien, dass Benzalkoniumchlorid zu schädlichen Effekten an der Nasenschleimhaut führen kann (Graf, Hallen, Juto, 1995; Graf, Hallen, 1996). So ist bekannt, dass eine längerfristige Exposition der Nasenschleimhaut mit reizenden Substanzen Veränderungen im vasomotorischen Tonus mit einer gesteigerten parasympathischen Aktivität bewirkt (Elwany, Stephanos, 1983). Infolge dessen kommt es zu einer Erweiterung und verstärkten Permeabilität der Gefäße, Ödembildung sowie zu einer nasalen Blockade. BAC kann als eine solche die Nasenschleimhaut irritierende Substanz eingestuft werden. So haben Untersuchungen gezeigt, dass eine längere Anwendung BAC-haltiger Arzneimittel zu einer Schwellung der Nasenschleimhaut bzw. zur Verstärkung einer Rhinitis medicamentosa führen kann (Graf et al., 1995; Graf, Hallen, 1996; Hallen, Graf, 1995). Graf und Hallen (1996) fanden, dass eine 30-tägige Behandlung mit einer BAC-Lösung (0,1mg/ml) bei gesunden Probanden eine signifikante Schwellung der Nasenschleimhaut bewirkt, die Anwendung von Oxymetazolin ohne BAC bzw. die Anwendung einer Placebo-Lösung dagegen nicht. Eine Irritation der Nasenschleimhaut kurz nach der Applikation von BAC, die sich in Schmerzen und Brennen sowie einer verstärkten Drüsensekretion äußerte, stellten Storaas et al. (2000) fest. Diese Reaktionen sind Ausdruck einer nervalen Reizung. Einen anderen akuten Effekt von BAC stellten McMahon et al. (1997) fest. Sie fanden eine Verlängerung der Saccharin-Clearance-Zeit unmittelbar nach BAC-Applikation, was für eine kurzfristige ziliare Dysfunktion spricht. Auch wenn beide Autoren-Gruppen (Storaas et al. und McMahon et al.) eine Funktionsbeeinflussung der Nasenschleimhaut nach 10- bzw. 14-tägiger Anwendung BAC-haltiger Lösungen nicht nachweisen konnten, zeigen diese Ergebnisse, dass BAC potentiell schädigende Eigenschaften aufweist.

Die Aussagen in der Literatur zum Einfluss vom BAC auf die Nasenschleimhaut sind insgesamt nicht einheitlich. Wie dargestellt gibt es jedoch ausreichende Hinweise, dass BAC zu Schleimhautschädigungen führen kann. Bei der Bewertung von BAC-haltigen Nasalia sind außerdem zwei wesentliche Aspekte zu berücksichtigen:

1. Bei Patienten, die nasal zu applizierende Arzneimittel aus rhinologischer Indikation erhalten, sind die protektiven Mechanismen der Nasenschleimhaut aufgrund der Erkrankung häufig gestört. Dadurch wird die Schleimhaut empfindlicher für irritierende Substanzen. Insbesondere bei Patienten, die über längere Zeiträume (z.B. bei einer perennalen Rhinitis) Nasalia anwenden, ist mit negativen Wirkungen von BAC zu rechnen.

2. Nasal zu applizierende Arzneimittel mit nicht-rhinologischer Indikation (insbesondere Hormontherapeutika) werden oft zur Langzeit- oder Dauertherapie eingesetzt. Über die Anwendung BAC-haltiger Arzneimittel über derart lange Zeiträume liegen keine publizierten Untersuchungen vor. Aufgrund der vorhandenen Daten kann aber davon ausgegangen werden, dass BAC langfristig zu Beeinflussungen der Nasenschleimhaut führt.

Als therapeutische Alternativen sind in den meisten Fällen Arzneimittel zur Anwendung in der Nase ohne Konservierungsstoffe verfügbar. Um eine weitgehende Keimfreiheit zu gewährleisten, weisen diese besondere Applikationssysteme auf (z.B. Ein-Dosis-Behälter oder refluxfreie Pumpen). In den Fällen, in denen das Arzneimittel zur Anwendung in der Nase nur mit Konservierungsstoff erhältlich ist, stehen in der Regel andere Darreichungsformen zur Verfügung. Ihre Verwendung ist am Einzelfall zu prüfen.

Allgemeine Hinweise

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben hat diese Anordnung nur für Arzneimittel mit Einzelzulassung Gültigkeit. Nutzer von *Standardzulassungen* Benzalkoniumchlorid-haltiger Arzneimittel zur Anwendung in der Nase sollten die o.g. Änderungen auf der Grundlage von § 36 Abs. 1 AMG eigenverantwortlich im Vorgriff auf eine entsprechende Änderung der Rechtsverordnung über Standardzulassungen im Rahmen einer Anpassung an den aktuellen Kenntnisstand übernehmen.

Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von die Anwendung einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer *Eigenverantwortung* ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum *frühestmöglichen Zeitpunkt* durchzuführen. Die vorgegebene Frist markiert daher den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

Die angeordneten Änderungen/ Ergänzungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sind dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 29 Abs. 1 AMG - unter Angabe des *Aktenzeichens A 37489/38186/03* - schriftlich *anzuzeigen*.

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, 53113 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift - unter Angabe des *Aktenzeichens A 37489/38186/03* - einzulegen.

Bonn, den 5. Dezember 2003 Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim

Literatur:

- Aigne, G. et al., Lack of deleterious effects of corticosteroid sprays containing benzalkonium chloride on nasal ciliated epithelium. *Drug Invest.* 8, 1994, 127-133
- Berg, O. et al., The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy* 52, 1997, 627-632
- Berg, O. et al., The effect of a benzalkoniumchloride-containing nasal spray on human respiratory mucosa in vitro as a function of concentration and time of action. *Pharmacology & Toxicology* 76, 1995, 245-249
- Bernstein, I. Leonard, Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? *J Allergy Clin Immunol*, Jan 2000, 39-44
- Cho, Jin-Hee et al., Long term use of preservatives on rat nasal respiratory mucosa: effects of benzalkonium chloride and potassium sorbate. *Laryngoscope* 110, Feb 2000, 312-317
- van de Donk et al., The effects of preservatives on the ciliary beat frequency of chicken embryo tracheas. *Rhinology* 18, 1980, 119-133
- Elwany, Stehanos, Rhinitis medicamentosa. An experimatal histopathological and histochemical study. *ORL* 45, 1983, 187-194
- Graf, P., Hallen, H. and Juto, J. E., Benzalkoniumchloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clinical and Experimental Allergy* 25, 1995, 395-400.
- Graf, Peter; Hallen, Hans, Effect of the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkoniumchloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope*, May 1996, 605-609
- Hallen, H., Graf, P., Benzalkonium chloride in nasal decongestive sprays has a long-lasting adverse effect on the nasal mucosa of healthy volunteers. *Clinical and Experimental Allergy*, 1995, 401-405
- Hofmann, T. et al., Die Wirkung topischer Kortikosteroide und topischer Antihistaminika auf das Flimmerepithel humaner Nasenschleimhaut in vitro. *HNO* 46, 1998, 146-151
- Kuboyama, Y. et al., Nasal lesions induced by intranasal administration of benzalkonium chloride in rats. *J Tox Sci* 22 (2) 1997, 153-160
- McMahon et al., Immediate and short-term effects of benzalkonium chloride on the human nasal mucosa in vivo. *Clin. Otolaryngol.* 22, 1997, 318-322
- Steinsvag, Sverre et al., Effects of topical nasal steroids of human respiratory mucosa and human granulocytes in vitro. *Acta Otolarygol* 116, 1996, 868-875
- Storaas et al., Effects of benzalkoniumchloride on innate immunity physiology of the human nasal mucosa in vivo. *The Laryngoscope* 110, September 2000, 1543-1547