



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
7172-3822-V 40729-95657/05

Telefon: (01888) 307 - 3232 Bonn 07.12.2005

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Beta-Carotin-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung mit einer Tagesdosis von 2 mg oder mehr

Arzneimittel siehe Anlage 1

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 11.06.2003
Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Unternehmer unter Federführung des BAH vom 31.08.2003

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

I. Beta-Carotin als Wirkstoff

Für Beta-Carotin-haltige Arzneimittel wird zum 1. Mai 2006 die folgende Ergänzung / Änderung der Gebrauchs- und Fachinformation angeordnet. Für pharmazeutische Unternehmer, die die Texte des Anhörungsschreibens bereits übernommen haben, gilt der 1. Juli 2006:

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:

- „[Arzneimittelname] darf von starken Rauchern (20 oder mehr Zigaretten/Tag) nicht eingenommen werden. In klinischen Studien war das Risiko für das Auftreten von Lungenkreberkrankungen 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 „Besondere Warn- und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ zu ergänzen:

- „[Arzneimittelname] soll von starken Rauchern (20 oder mehr Zigaretten/Tag) nicht über einen längeren Zeitraum regelmäßig 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.“

II. Beta-Carotin als Hilfsstoff

Für Arzneimittel, die Beta-Carotin nur als Hilfsstoff enthalten und bei deren Anwendung mehr als 2 mg Beta-Carotin pro Tag eingenommen werden, wird die Zulassung zum 1. Juli 2006 widerrufen. Es besteht die Möglichkeit, den Hilfsstoff Beta-Carotin auszutauschen oder auf weniger als 2 mg Tagesdosis zu reduzieren. Dies wäre dem BfArM gem. § 29 AMG anzuzeigen.

Begründung

Die Anordnung beruht auf den Bestimmungen des § 30 Abs. 1 S. 1 in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Nr. 5 und § 30 Abs. 2a S. 1 AMG in der Fassung der Bekanntmachung des Gesetzes vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), zuletzt geändert durch Gesetz vom 29. August 2005 (BGBl. I S. 2570 vom 5. September 2005).

Dem BfArM liegen wissenschaftliche Erkenntnisse über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko und eine erhöhte Mortalität bei Rauchern durch die Gabe von Beta-Carotin vor. Die vorgesehene Maßnahme basiert im wesentlichen auf den Ergebnissen der Lungenkrebs-Präventionsstudie (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 Beta-Carotin-Gaben bei männlichen Rauchern bzw. bei Rauchern und Asbest-Arbeitern im Sinne einer Senkung der Inzidenz von Krebserkrankungen der Lunge 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 Beta-Carotin/Tag, eine Gruppe (n = 7.278) eine Kombination aus 20 mg Beta-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 Beta-Carotin eingenommen hatten (n = 14.560) als bei denen, die Plazebo oder Alpha-Tocopherol einnahmen (n = 14.573). Die Gesamtmortalität der Studienteilnehmer, die Beta-Carotin erhalten hatten war um 8 % höher als bei den Teilnehmern, die kein Beta-Carotin eingenommen hatten. Hinweise auf eine Interaktion zwischen Beta-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 Beta-Carotin und Vitamin A die Lungenkrebsinzidenz in Risikopopulationen reduziere. Das Ergebnis war in der aktiv behandelten Gruppe eine um 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 Beta-Carotin für Raucher schädlich ist. Eine Untersuchung sechs Jahre nach Ende der CARET-Studie ergab, dass das erhöhte Lungenkrebsrisiko und die erhöhte Gesamtmortalität persistieren. Die Inzidenzen lagen bei 12 bzw. 8 % (Goodman *et al.*, 2004). Diese Werte waren allerdings statistisch nicht signifikant.

Die Nachuntersuchung zur ATBC-Studie wurde hinsichtlich der Fälle von Lungenkrebs über 6 Jahre und in Bezug auf die Gesamtmortalität über 8 Jahre durchgeführt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ca. 4 Jahre nach Ende der Arzneimittelgabe in Bezug auf Lungenkrebs und nach 4 bis 6 Jahren in Bezug auf die Gesamtmortalität keine statisch signifikante Risikoerhöhung erkennbar war. Sie empfehlen, dass Raucher eine Beta-Carotin-Supplementation vermeiden sollten (Virtamo *et al.*, 2003).

Aufgrund der dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorliegenden Daten werden die geforderten Ergänzungen / Änderungen für nötig gehalten, um Schaden von den Patienten abzuwenden. Die Verbände der pharmazeutischen Industrie unter Federführung des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH) stimmen in ihrer Stellungnahme der Einfügung der o. g. Risikoinformation im Grundsatz zu. Es wird die Bereitschaft erklärt, dass die betroffenen Firmen aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes einen entsprechenden Hinweis im Abschnitt „Gegenanzeigen“ aufzunehmen bereit sind. Das BfArM folgt dieser Argumentation in soweit, dass die Formulierung „Raucher“ in „starke Raucher“ bei gleichzeitiger Definition des täglichen Zigarettenkonsums geändert wurde. Der Hinweis auf die Studienergebnisse ist bei den Arzneimitteln, bei denen eine empfohlene Beta-Carotin-Einnahme von 20 mg überschritten wird, wie von den Verbänden vorgeschlagen, in den Abschnitt „Gegenanzeigen“ und nicht im Abschnitt „Warnhinweise“ einzufügen. Diese Änderungen im Vergleich zum Anhörungsschreiben des BfArM entsprechen der Datenlage der Studien und der SPC-Guideline.

Die Grenze von 2 mg Beta-Carotin Tagesdosis und mehr für die Verwendung von Beta-Carotin als Hilfsstoff ist begründet, weil bei der Anwendung dieser Arzneimittel dem beschriebenen Risiko, im Gegensatz zur Verwendung als Wirkstoff, keinerlei therapeutischer Nutzen gegenübersteht.

Allgemeine Hinweise

Es wird darauf hingewiesen, dass die betroffenen Arzneimittel, sofern sie die o. g. Sicherheitsanforderungen nicht erfüllen, ab dem genannten Termin nicht mehr verkehrsfähig sind und somit von keinem Verkehrskreis mehr, auch nicht von den Apothekern, in den Verkehr gebracht werden dürfen.

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. Die vorgegebene Frist markiert daher den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

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 7172-3822-V 40729-95657/05 – einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Axel 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.

Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, Albanes D, Taylor PR, Albert P; ATBC Study Group, Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003 Jul 23;290(4):476-85.

Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Meyskens FL Jr, Omenn GS, Valanis B, Williams JH Jr., The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 1;96(23):1743-50.