



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

pharmazeutische Unternehmer

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
E-Mail: poststelle@bfarm.de

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben (0228) 99307- Bonn,
AZ 75.02-3822-V14303-94655/13 5648 8. April 13

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Calcitonin-haltige Arzneimittel zur Injektion: Umsetzung des Beschlusses der EU-Kommission

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage

Bezug:

1. EU-Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 RL 2001/83/EG (EMA/H/A-31-1291)
2. Anhörung nach dem Stufenplan vom 4. April 2011, AZ 75.02-3822-V-14303-112939/11
3. Beschluss der EU-Kommission vom 13. Februar 2013 - C (2013) 931

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zur nationalen Umsetzung des Beschlusses der EU-Kommission vom 13. Februar 2013, mit dem das Risikobewertungsverfahren EMA/H/A-31-1291 abschließt, ergeht folgender

Bescheid

Die Zulassungen Ihrer in der Anlage aufgeführten Arzneimittel werden **zum 31. Mai 2013 wie folgt geändert:**

1. Fachinformation

4.1 Anwendungsgebiete

Die derzeit zugelassenen Indikationen werden gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt:

„Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur.

Für die Behandlung des Morbus Paget nur bei Patienten, die auf Behandlungsalternativen nicht ansprechen oder für die solche Behandlungsmöglichkeiten nicht geeignet sind, zum Beispiel Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Behandlung von Hyperkalzämie infolge von malignen Erkrankungen.“



4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Abschnitt 4.2 wird wie folgt ergänzt:

„Aufgrund der Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4) sollte die Behandlungsdauer bei allen Anwendungsgebieten auf die kürzest mögliche Zeit beschränkt werden und es sollte die kleinste wirksame Dosis angewendet werden.

Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur

Die empfohlene Dosis beträgt 100 I.E. pro Tag oder 50 I.E. zweimal täglich subkutan oder intramuskulär. Vor der erneuten Mobilisation kann die Dosis auf 50 I.E. täglich reduziert werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 2 Wochen und sollte aufgrund des Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Krebsrisiko und der Langzeitanwendung von Calcitonin 4 Wochen keinesfalls überschreiten.

Morbus Paget

Die empfohlene Dosierung beträgt 100 I.E. pro Tag subkutan oder intramuskulär. Klinische und biochemische Besserungen wurden jedoch auch mit einem Minimaldosis-Behandlungsschema von 50 I.E. dreimal wöchentlich erzielt. Die Dosierung muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, sobald der Patient angesprochen hat und die Symptome beseitigt sind. Die Behandlungsdauer sollte aufgrund der Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin im Normalfall 3 Monate nicht überschreiten. In Ausnahmefällen, z. B. bei Patienten mit drohenden Spontanfrakturen, kann die Behandlungsdauer bis auf ein empfohlenes Maximum von 6 Monaten ausgedehnt werden.

Regelmäßige erneute Behandlungen können bei diesen Patienten erwogen werden. Bei diesen erneuten Behandlungen sollten der potenzielle Nutzen und die Nachweise für ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen bei der Langzeitanwendung von Calcitonin (siehe Abschnitt 4.4) berücksichtigt werden.

Die Wirkung von Calcitonin kann anhand der Messung geeigneter Marker des Knochenumbaus, wie beispielsweise der alkalischen Phosphatase im Serum oder der Hydroxyprolin- bzw. Desoxypyridinolin-Werte im Harn, überwacht werden.“

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Abschnitt 4.4 wird wie folgt ergänzt:

„Auswertungen randomisierter kontrollierter Studien an Patienten mit Osteoarthritis und Osteoporose haben gezeigt, dass Calcitonin mit einem statistisch signifikanten Anstieg des Krebsrisikos im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten verbunden ist. Die Erhöhung des absoluten Krebsrisikos bei Patienten, die mit Calcitonin im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, variierte für die Dauertherapie in diesen Studien zwischen 0,7 und 2,4 %. Die Patienten in diesen Studien wurden mit oralen oder intranasalen Darreichungsformen behandelt. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ein erhöhtes Risiko auch für die subkutane, intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung von Calcitonin besteht. Dies ist besonders bei

Langzeitanwendung der Fall, da die systemische Exposition mit Calcitonin für diese Patienten höher sein dürfte als bei anderen Darreichungsformen.“

4.8 Nebenwirkungen

Der Abschnitt 4.8 wird mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ wie folgt ergänzt:

„Bösartige Tumoren (bei Langzeitanwendung)“

2. Gebrauchsinformation

1. Was ist < > und wofür wird es angewendet?

Die derzeit zugelassenen Indikationen werden gestrichen und durch folgenden Wortlaut ersetzt:

„< > kann angewendet werden zur:

- Vorbeugung eines Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Ruhigstellung, zum Beispiel bei Patienten, die wegen eines Knochenbruchs bettlägerig sind.
- Behandlung des Morbus Paget bei Patienten, die keine anderen Behandlungsmaßnahmen für diese Erkrankung anwenden können, beispielsweise Patienten mit schweren Nierenproblemen. Morbus Paget ist eine langsam fortschreitende Erkrankung, die eine Veränderung der Knochengröße und Knochenform hervorrufen kann.
- Behandlung eines erhöhten Kalziumspiegels im Blut (Hyperkalzämie) infolge von Krebs.“

2. Was müssen Sie vor der Anwendung von < > beachten?

Der Abschnitt 2 wird unter „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von < > ist erforderlich“ wie folgt ergänzt:

„Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Krebs festgestellt wurde. In klinischen Studien zeigten Patienten, die mit Calcitonin wegen Osteoporose und Osteoarthritis behandelt wurden, bei der Langzeitanwendung ein erhöhtes Krebsrisiko. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Calcitonin eine geeignete Behandlung für Sie darstellt und wie lange Sie behandelt werden können.“

3. Wie ist < > anzuwenden?

Der Abschnitt 3 wird wie folgt ergänzt:

„Ihr Arzt wird, abhängig von Ihrem Zustand, über die richtige Dosierung und die Dauer der Calcitonin-Gabe entscheiden.“

Die üblichen Dosierungen sind:

- Zur Vorbeugung eines Verlustes an Knochenmasse: 100 I.E. täglich oder 50 I.E. zweimal täglich für 2 bis 4 Wochen, verabreicht als Injektion in einen Muskel oder in das Gewebe unter der Haut.
- Bei Morbus Paget: 100 I.E. täglich, verabreicht als Injektion in einen Muskel oder in das Gewebe unter der Haut, normalerweise für bis zu 3 Monate. In einigen Fällen wird Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, die Behandlung auf bis zu 6 Monate auszudehnen.

- Zur Behandlung eines erhöhten Kalziumspiegels: 100 I.E. alle 6 bis 8 Stunden, verabreicht als Injektion in einen Muskel oder in das Gewebe unter der Haut. In einigen Fällen kann es als Injektion in eine Vene verabreicht werden.“

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Der Abschnitt „Nebenwirkungen“ wird mit der Häufigkeitsangabe „häufig“ wie folgt ergänzt:

„Krebs (nach Langzeitanwendung)“

Begründung

Die o. g. Maßnahmen werden gemäß § 30 Abs. 1a und 2a des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, angeordnet.

Zur wissenschaftlichen Begründung wird vollinhaltlich auf den Anhang II in Verbindung mit Anhang III zur Entscheidung der EU-Kommission vom 13.2.2013 verwiesen:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/index_en.htm

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage erhoben werden. Sie ist beim Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln schriftlich oder zur Niederschrift einzureichen.

Weiteres Vorgehen

- Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des oben 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 oben genannten Aktenzeichens die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal mitzuteilen.

Je nach Art der Zulassung der Arzneimittel ist weiterhin Folgendes zu beachten:

I. Für Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren zugelassen sind, ist zu bestätigen, dass die Texte des Bescheides wortwörtlich übernommen wurden.

II. Für Arzneimittel, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die nach § 25 i.V.m. § 25 b) AMG im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit **Deutschland als Reference Member State (RMS)** zugelassen sind und deren Produktinformationen noch nicht die

im Bescheid genannten Texte enthalten, ist eine Variation Type Ib zu initiieren. Im Antragsformular für Variations sollte unter der Rubrik „Background“ der folgende Satz verwendet werden:

“DECLARATION FOR GERMAN SPC AND PIL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren Calcitonin” is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Für **Parallelimporte** gilt, dass die beschlossenen Texte ebenfalls bis zum 31. Mai 2013 umgesetzt werden müssen. Die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation sind über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal mitzuteilen.

IV. Arzneimittel, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die im Verfahren nach § 25 i.V.m. § 25 b) AMG im 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 (in der Regel als Variation Type Ib) erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut des Bescheides maßgeblich. Dem BfArM sollten nach Abschluss des Verfahrens unverzüglich unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation mitgeteilt werden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage