



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

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (01888) 307 5535 Bonn , 13.08.2003

7172-A 7927-90407/03

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Nasal oder inhalativ anzuwendende Glukokortikoide
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 durch die im folgenden aufgeführten Texte in der Produktinformation auf die Risiken angemessen hingewiesen wird. Das BfArM beabsichtigt daher, folgende Maßnahmen anzuordnen:

1. Folgende Angaben sind in die Fachinformation aufzunehmen:

1.1 Für inhalativ anzuwendende Glukokortikoide

Dosierung / Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.2 der SPC-Guideline)

„Es sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann, eingestellt werden.“

Warnhinweise / Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung (Abschnitt 4.4 der SPC-Guideline)

„Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei oraler Glukokortikoidgabe. Mögliche systemische Effekte schließen die adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt und Glaukom ein. Deshalb ist es wichtig, dass die



niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann, verabreicht wird.“

„Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis des inhalativ anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann.“

„Bei der Behandlung mit hohen Dosen, insbesondere bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung, kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stressituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stressituationen (z.B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.“

Nebenwirkungen / Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der SPC-Guideline)

„Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Mögliche Nebenwirkungen schließen die adrenale Suppression, die Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Katarakt und Glaukom ein.“

1.2 Für nasal anzuwendende Glukokortikoide

Dosierung / Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.2 der SPC-Guideline)

„Es sollte auf die niedrigste Dosis, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome erreicht werden kann, eingestellt werden.“

Warnhinweise / Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung (Abschnitt 4.4 der SPC-Guideline)

„Nasal anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Es wurden Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Glukokortikoide in der empfohlenen Dosierung erhielten.“

„Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit nasal anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren. Bei Wachstumsverzögerungen sollte die Therapie überdacht werden mit dem Ziel, die Dosis des nasal anzuwendenden Glukokortikoids auf die niedrigste Dosis zu verringern, mit der eine effektive Kontrolle der Symptome aufrecht erhalten werden kann.“

„Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stressituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stressituationen (z.B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.“

Nebenwirkungen / Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der SPC-Guideline)

„Nasal anzuwendende Glukokortikoide können systemische Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden.“

2. Folgende Angaben sind in die Gebrauchsinformation aufzunehmen:

2.1 Für inhalativ anzuwendende Glukokortikoide

Dosierung / Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.2 der SPC-Guideline)

„Es sollte die niedrigste Dosis, mit der eine wirksame Kontrolle der Beschwerden möglich ist, verabreicht werden.“

Warnhinweise / Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung (Abschnitt 4.4 der SPC-Guideline)

„Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Solche Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei der Einnahme von Glukokortikoidtabletten. Mögliche Effekte schließen Störungen der Nebennierenrindenfunktion, Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Augenerkrankungen (grauer Star – Katarakt, grüner Star – Glaukom) ein. Deshalb sollte die niedrigste Dosis, mit der eine wirksame Kontrolle des Asthmas möglich ist, verabreicht werden.“

„Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit inhalativ anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren.“

„Bei der Behandlung mit hohen Dosen, insbesondere bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung, kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stressituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stressituationen (z.B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.“

Nebenwirkungen / Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der SPC-Guideline)

„Inhalativ anzuwendende Glukokortikoide können Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Mögliche Nebenwirkungen schließen Störungen der Nebennierenrindenfunktion, Verminderung der Knochendichte, Wachstumsverzögerungen bei Kindern und Jugendlichen sowie Augenerkrankungen (grauer Star – Katarakt, grüner Star – Glaukom) ein.“

2.2 Für nasal anzuwendende Glukokortikoide

Dosierung / Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.2 der SPC-Guideline)

„Es sollte die niedrigste Dosis, mit der eine wirksame Kontrolle der Beschwerden möglich ist, verabreicht werden.“

Warnhinweise / Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung (Abschnitt 4.4 der SPC-Guideline)

„Nasal anzuwendende Glukokortikoide können Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden. Es wurden Wachstumsverzögerungen bei Kindern berichtet, die nasal anzuwendende Glukokortikoide in der empfohlenen Dosierung erhielten. Es wird empfohlen, das Wachstum von Kindern, die eine Langzeittherapie mit nasal anzuwendenden Glukokortikoiden erhalten, regelmäßig zu kontrollieren.“

„Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung kann eine klinisch relevante Funktionsminderung der Nebennierenrinde mit einer verminderten Produktion bzw. einer bei gesteigertem Bedarf (Stressituationen) nicht mehr ausreichend steigerbaren Produktion körpereigener Glukokortikoide auftreten. In solchen Fällen sollte in Stressituationen (z.B. vor Operationen) eine vorübergehende zusätzliche Glukokortikoidgabe zum Ausgleich der verminderten natürlichen Glukokortikoidproduktion erwogen werden.“

Nebenwirkungen / Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der SPC-Guideline)

„Nasal anzuwendende Glukokortikoide können Nebenwirkungen verursachen, insbesondere wenn hohe Dosen über lange Zeiträume gegeben werden.“

3. Alle Angaben in den Produktinformationen, die diesen Texten widersprechen, sind zu entfernen.

Die o.g. Texte für ein Class-Labeling für nasal oder inhalativ anzuwendende Glukokortikoide wurden von der Pharmacovigilance Working Party in Übereinstimmung mit der Industrie und Fachgesellschaften beschlossen (Anlage 2). Gegenstand dieses Class-Labelings ist die Implementierung einheitlicher Angaben zu den systemischen Nebenwirkungen nasal oder inhalativ anzuwendenden Glukokortikoide (adrenale Suppression, Osteoporose/ Veränderungen der Knochendichte, Wachstumsbeeinträchtigungen bei Kindern, Katarakt, Glaukom) in den Fach- und Gebrauchsinformationen. Grundlage der Entscheidung ist ein Bewertungsbericht der MCA (Anlage 3), der aufgrund umfangreicher Literaturrecherchen, der Analyse von Nebenwirkungsmeldungen und der Bewertung klinischer Studien zu der Schlußfolgerung kommt, dass zu den genannten Punkten die dargestellten Angaben in den Fach- und Gebrauchsinformationen erforderlich sind. Hintergrund für die erneute Sicherheitsbewertung ist der Umstand, dass inzwischen sehr viele Patienten (Kinder und Erwachsene) diese Arzneimittel zur Langzeitbehandlung bei Asthma und allergischer Rhinitis erhalten.

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.

Sollten die dargestellten Angaben bereits enthalten sein, bitten wir um Rückmeldung und Zusendung der Fach- und Gebrauchsinformation. Inhaltsgleiche, in der Wortwahl aber nicht völlig identische Texte sind dabei möglich.

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. Es ist beabsichtigt, auf der Basis des mit der Industrie und den Fachverbänden abgestimmten Beschlusses der Pharmacovigilance Working Party die Produktinformation der betroffenen Produkte europaweit zu harmonisieren. Daher sind die Zulassungsinhaber der Arzneimittel mit Zulassungen der gegenseitigen Anerkennung aufgefordert, ihre Produktinformationen mittels Änderungsanzeige anzupassen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

(Dr. A. Thiele)
Anlagen