



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

pharmazeutische Unternehmer
lt. Verteiler

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,
75.03-3822-V-15006-278477/12 -3591 21.08.2012

Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II

hier: Arzneimittel, die HMG CoA-Reduktase Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin) enthalten: Erhöhtes Risiko von Diabetes mellitus als möglicher Klasseneffekt

Bezug: - Bescheid des BfArM vom 21.03.2011, Gesch.-Z.: 75.03-3822-V-12633-43040/12
- Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 07.05.2012, Gesch.-Z.: 75.03-3822-V-15006-169999/12
- Stellungnahme des vfa im Auftrag betroffener pharmazeutischer Unternehmer vom 05.06.2012 (per E-mail)

Sehr geehrte Damen und Herren,

I. Bezug nehmend auf die oben genannte Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, und unter Berücksichtigung der o.a. Stellungnahme und des o.a. Bescheides ergeht folgender

Bescheid

Die gemäß § 25 Abs. 1 AMG im nationalen Verfahren erteilten Zulassungen der Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen, für die eine Zulassung im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes besteht, werden zum 1. November 2012 wie folgt geändert:

1. Änderungen in der Fachinformation für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin oder Pitavastatin:

Die Fachinformation wird wie folgt ergänzt:

1.1 Im Abschnitt ‚Warnhinweise‘ (bzw. ‚4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘):

„Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate

Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.“

1.2 Im Abschnitt ‚(4.8) Nebenwirkungen‘

Der Substanzklasseneffekt Diabetes mellitus ist unter der bereits bestehenden Überschrift ‚Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:‘ aufzuführen (diese Überschrift wurde mit Bescheid des BfArM vom 21.03.2011 angeordnet):

„Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker \geq 5.6 mmol/L, BMI > 30kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).“

2. Änderungen in der Fachinformation für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Rosuvastatin:

Die Fachinformation wird wie folgt ergänzt:

2.1 Im Abschnitt ‚Warnhinweise‘ (bzw. ‚4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘):

„Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Bei der JUPITER-Studie lag die berichtete Gesamthäufigkeit von Diabetes mellitus für Rosuvastatin bei 2,8% und für Plazebo bei 2,3%, meistens waren Patienten mit einem Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L betroffen.“

2.2 Im Abschnitt ‚(4.8) Nebenwirkungen‘

Die Nebenwirkung Diabetes mellitus ist folgendermaßen unter der zutreffenden MedDRA Systemorganklasse ‚Endokrine Erkrankungen‘ aufzuführen:

„Häufig: Diabetes mellitus¹

¹ Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker \geq 5.6 mmol/L, BMI>30kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).“

3. Änderungen in der Gebrauchsinformation (alle Statine)

Die Gebrauchsinformation wird wie folgt ergänzt:

3.1 Im Abschnitt Warnhinweise (bzw. ‚2. Was müssen sie vor der Einnahme von /.../ beachten?’ unter der Rubrik ‚Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../ ist erforderlich’):

„Während der Behandlung mit /.../ wird Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen, wenn Sie eine Blutzuckererkrankung (Diabetes) haben oder das Risiko besteht, dass Sie eine Blutzuckererkrankung entwickeln. Das Risiko, eine Blutzuckererkrankung zu entwickeln besteht, wenn Sie erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen hohen Blutdruck haben.“

3.2 Im Abschnitt Nebenwirkungen (bzw. ‚4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?’)

Der Substanzklasseneffekt Diabetes mellitus ist unter der bereits bestehenden Überschrift ‚Mögliche Nebenwirkungen, die bei einigen Statinen (Arzneimittel des gleichen Typs) berichtet wurden:“ aufzuführen (diese Überschrift wurde mit Bescheid des BfArM vom 21.03.2011 angeordnet):

„Blutzuckererkrankung (Diabetes): Das Risiko für die Entwicklung einer Blutzuckererkrankung wird größer, wenn Sie erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen hohen Blutdruck haben. Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung mit /.../ überwachen.“

Nach dem 1. November 2012 dürfen von Ihnen nur noch Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden, die mit Produktinformationen ausgestattet sind, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig enthalten.

Wenn die betroffenen Arzneimittel bereits alle in diesem Bescheid genannten Sicherheitsanforderungen erfüllen, ist dies dem BfArM unter Angabe des Aktenzeichens 75.03-3822-V-15006-278477/12 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 o.g. Aktenzeichens die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal unter Angabe der Funktionsstruktur-Nummer 4337 (Stichwort: „Arzneimittel, die HMG CoA-Reduktase Inhibitoren (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin) enthalten: Erhöhtes Risiko von Diabetes mellitus“) mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu dokumentieren.

Bei diesem Bescheid handelt es sich um eine kostenpflichtige Amtshandlung (siehe Gebührennummer 14 der „Zweiten Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung“ vom 23. April 2008, BGBl. I, S. 749). Die Gebühren werden mit einem gesonderten Kostenbescheid erhoben.

Begründung

Die Anordnung der o.g. Maßnahmen beruht auf § 28 Absatz 1 sowie Absatz 2 Nummer 2 Buchstabe a) und Nummer 2a Buchstabe a) des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juli 2012 (BGBl. I S. 1534) geändert worden ist.

Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung von Mensch oder Tier zu verhüten. Diese Voraussetzungen liegen hier vor.

Zur wissenschaftlichen Begründung der angeordneten Maßnahmen verweisen wir auf unsere o.g. Anhörung vom 7. Mai 2012 sowie die dort angegebenen Referenzen.

Neben der o.a. Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) vom 5. Juni 2012, die im Auftrag betroffener pharmazeutischer Unternehmer eingereicht wurde, sind, abgesehen von Hinweisen auf Variation-Verfahren, keine weiteren Stellungnahmen zu inhaltlichen Fragestellungen eingereicht worden. Die Stellungnahme des vfa bewerten wir im Einzelnen wie folgt:

1. Änderung des Textvorschlags für die Fachinformation im Abschnitt ‚Warnhinweise‘ notwendig

Es wird eine leichte Änderung im Wortlaut für die für den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ vorgesehenen Texte in den Fachinformationen nach Punkt 1.1 und 2.1 des o.g. Schreibens vom 7. Mai 2012 vorgeschlagen, da der inhaltliche und sprachliche Bezug im letzten Halbsatz des folgenden Satzes nicht korrekt wiedergegeben sei:

„Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können. Dies ~~der~~ erfordert eine adäquate Diabetesbehandlung ~~erfordert~~.“

Der beabsichtigte inhaltliche und sprachliche Bezug zur Hyperglykämie im letzten Halbsatz wird klar, wenn das Wort „der“ durch das Wort „die“ ersetzt wird, welches uns durch einen Schreibfehler in diesen Satz hineingeraten war:

„Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die ~~der~~ eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert.“

Dagegen wird der Bezug zur eventuell hervorgerufenen Hyperglykämie durch die vom vfa gewählte Formulierung nicht unmittelbar deutlich, da mit dem neuen Satz „Dies erfordert eine adäquate Diabetesbehandlung“ auch eine inhaltliche Zusammenfassung des vorangegangenen Satzes in dem Sinne verstanden werden kann, dass allgemein eine adäquate Diabetesbehandlung erforderlich wird, wenn bei Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus eine Hyperglykämie auftritt. Nach unserer Ansicht gibt unsere Übersetzung in eindeutiger Weise den beabsichtigten Zusammenhang nach den von der Pharmacovigilance Working Party empfohlenen Texten (HMG-CoA Reductase Inhibitors (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin) and safety the risk of new onset diabetes/impaired glucose metabolism, agreed by PhVWP March 2012, Doc.Ref.: CMDh/PhVWP/042/2012, March 2012, Rev1, <http://www.hma.eu/222.html>) wieder, weshalb wir der vom vfa vorgeschlagenen Formulierung nicht zustimmen.

2. Klärung wie die Umsetzung unterhalb der Überschrift vorzunehmen ist

Das BfArM hatte mit Bescheid vom 21.03.2011 zur Aufführung der Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen die Aufnahme von bestimmten Überschriften in den Abschnitt ‚Nebenwirkungen‘ der Fachinformationen und Gebrauchsinformationen angeordnet und damit den Empfehlungen der PhVWP entsprochen. Es wurden in diesem Bescheid wörtlich die Überschriften übernommen, die nach dem Beschluss der Kommission K(2010)9291 vom 13.12.2010 zu bestimmten Atorvastatinhaltigen Arzneimitteln vorgegeben worden waren. Auch nach dem Beschluss der Kommission

K(2010)1804 vom 15.03.2010 betreffend bestimmte Fluvastatin-haltige Arzneimittel waren ähnliche, im Fall der Fachinformation wortgleiche, Überschriften in die Fach- und Gebrauchsinformation aufzunehmen.

Es wird jedoch eingewendet, dass über die folgende Anmerkung die Möglichkeit gegeben worden wäre, die als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen nicht unter der Überschrift aufzuführen, wenn sie bereits unter der jeweils zutreffenden Systemorganklasse aufgeführt wären:

„Sofern die oben genannten Nebenwirkungsbegriffe bereits unter der jeweils zutreffenden Systemorganklasse aufgeführt sind, müssen diese Nebenwirkungen hier nicht nochmals erwähnt werden.“

Hier handelt es sich möglicherweise um ein Missverständnis, da gemäß der folgenden Übergangsregelung des Bescheides vom 21.03.2011 die in den beiden vorangegangenen Anhörungen unterbreiteten Texte bis zur nächsten anstehenden Änderung der Produktinformationen unverändert beibehalten werden konnten, einschließlich der Aufführung aller als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen unter den jeweils zutreffenden Organsystemklassen:

„Wenn entweder die mit o.a. Schreiben vom 27.05.2010 oder die mit o.a. Bekanntmachung vom 24. März 2010 unterbreiteten Texte bereits vollständig für die Produktinformationen übernommen wurden, können diese zunächst unverändert beibehalten werden. Die hier angeordneten Texte sind jedoch spätestens im Rahmen der nächsten anstehenden Änderung der Produktinformationen zu übernehmen.“

Da jedoch mit diesem Bescheid in jedem Fall eine Änderung der Produktinformationen verbunden ist, sind spätestens jetzt die Überschriften aufzunehmen und die als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen spezifisch für jedes Statin darunter aufzuführen. Die Zuordnung, welche der als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen unter den Überschriften aufzuführen sind, ist auf der Grundlage o.g. Empfehlung der PhVWP vorzunehmen, nach der für jedes Statin einzeln die als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen unter der Überschrift „Class effects“ aufgeführt sind. Diese Zuordnung von bestimmten Nebenwirkungsbegriffen unter den jeweils zutreffenden Organsystemklassen oder unterhalb der Überschriften für die als Klasseneffekte angesehenen Nebenwirkungen entspricht der substanzspezifischen Kategorisierung nach den Produktinformationen der Originalanbieter (abgesehen von dem nach diesem Bescheid neu aufzunehmenden Klasseneffekt Diabetes mellitus).

3. Klärung zur wörtlichen Übernahme

Es wird angeführt, dass zahlreiche Zulassungsinhaber bereits die Texte angepasst hätten und dabei Übersetzungen verwendet hätten, die nicht wörtlich aber inhaltlich den Vorgaben entsprechen würden. Für den Fall, dass Texte im Rahmen von Variation-Verfahren eingereicht wurden, die inhaltlich den Empfehlungen der PhVWP entsprechen, aber nicht dem angeordneten Wortlaut, haben wir daher eine Übergangsregelung (s.u.) aufgenommen, nach der die Anpassung an die Vorgaben im Rahmen der nächsten anstehenden Änderung der Produktinformationen vorgenommen werden kann.

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, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

II. Für Arzneimittel, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die im Verfahren nach § 25 i.V.m. § 25b 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 PL

We confirm, that the German translation given by BfArM in the “Stufenplanverfahren Statine: Erhöhtes Risiko von Diabetes als Klasseneffekt (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-statine-diabetes.html>) is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Bei Arzneimitteln, die einen der o.g. Wirkstoffe enthalten und die im Verfahren nach § 25 i.V.m. §25b AMG im dezentralen Verfahren oder Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen sind, sollten sich die pharmazeutischen Unternehmer zur Umsetzung der Texte an den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des o.a. Aktenzeichens mitteilen, bis wann die Umsetzung (in der Regel als Variation Type IB) erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Bescheides maßgeblich. Dem BfArM sollten nach Abschluss des Verfahrens unverzüglich unter Angabe des o.a. Aktenzeichens über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der o.a. Funktionsstrukturnummer die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen mitgeteilt werden. Bei der Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu dokumentieren.

Übergangsregelung für II. und III.:

Sofern im Rahmen von Variation-Verfahren zu Arzneimitteln, die nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder dem dezentralen Verfahren zugelassen sind, schon Texte vorgelegt wurden, die zwar inhaltlich aber nicht wörtlich den Vorgaben dieses Bescheids entsprechen, und diesen Texten im Rahmen der Variation Assessment Reports bereits zugestimmt worden war, können diese zunächst unverändert beibehalten werden. Die hier angeordneten Texte sind jedoch spätestens im Rahmen der nächsten anstehenden Änderung der Produktinformationen zu übernehmen.

IV. Für Parallelimporte gilt, dass die beschlossenen Texte ebenfalls bis zum 1. November 2012 umgesetzt werden müssen. Die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformationen sind über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal und unter Angabe der o.g. Funktionsstruktur-Nummer mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu dokumentieren.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

gez.

Dr. A. Thiele