



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
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(01888) 307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(01888) 307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtl.
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(01888) 307-

Bonn,

75-3822-V9687
174047/08

3232

01.07.2008

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Fibrat-haltige Arzneimittel (Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat)
Arzneimittel siehe Anlage

Unser Schreiben 75-3822-V9687-182136/07 vom 09.08.07
Unser Schreiben 75-3822-V9687-236336/07 vom 16.10.07

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

Die Zulassungen der o. g. Arzneimittel werden mit Wirkung vom 30.09.2008 wie folgt geändert:

Der Abschnitt 4.1 der Fachinformation / Gebrauchsinformation ist auf folgende Angaben zu beschränken:

Für Bezafibrat und Fenofibrat:

„<Arzneimittelname> ist angezeigt als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z.B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen

-schwere Hypertriglyceridämie

-gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“

Für Gemfibrozil

„<Arzneimittelname> ist angezeigt als unterstützende Behandlung einer Diät oder anderer nicht-medikamentöser Therapien (z.B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen

-schwere Hypertriglyceridämie

-gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird



-Primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.“

In den Abschnitt 5.1 der Fachinformation ist folgender Text aufzunehmen:

„Es liegen Belege dafür vor, dass eine Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von schwerwiegenden Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert, dass jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamtmortalität in der primären oder sekundären Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen vorliegen.“

Begründung

Die o. g. Maßnahmen werden gemäß § 30 Abs. 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 und § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2a des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes zur Verbesserung der Bekämpfung des Dopings im Sport vom 24.10.2007 (BGBl. I S. 2510) angeordnet.

Die Anordnung dieser Maßnahmen ist nach den hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie nach Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer geboten, um die Verkehrskreise über die korrekte Anwendung der Arzneimittel zu informieren und mit der Anwendung verbundene Risiken so weit wie möglich zu vermindern.

Auf das Anhörungsschreiben vom 06.10.2007 sind verschiedene Stellungnahmen eingegangen, die eine Änderung der vorgeschlagenen Texte zum Inhalt hatten und zu denen wie folgt Stellung genommen wird:

Abschnitt 4.1

i. -Isolierte schwere Hypertriglyceridämie

Die pharmazeutischen Unternehmer wiesen daraufhin, dass ein Hinweis auf HDL-Cholesterin aufgenommen werden sollte. Sie schlugen folgenden Text vor:

Behandlung der Hypertriglyceridämie und/oder niedriger HDL Cholesterin Spiegel.

Diesem Text stimmt das BfArM nicht zu. Diese Indikation würde auch solche Patienten einschließen, die ausschließlich einen niedrigen HDL Spiegel aufweisen und für die eine Wirksamkeit der Behandlung mit Fibraten nicht eindeutig nachgewiesen worden ist. Lediglich die VA-HIT Studie mit Gemfibrozil untersuchte Patienten mit einem vorherrschenden niedrigen HDL-Cholesterinspiegel. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich jedoch nicht generalisieren, da eine sehr spezifische Patientengruppe untersucht wurde, nämlich ausschließlich Männer mit einem hohen kardiovaskulären Risiko.

Dennoch wird einer Erweiterung der Indikation durch Streichen des Wortes „isoliert“ zugestimmt, um auch solche Patienten einzuschließen, die außer einer Hypertriglyceridämie weitere Lipidveränderungen aufweisen, wie z.B. einen niedrigen HDL-Spiegel.

ii. -Gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin oder andere wirksame Behandlungsmethoden kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden

Die pharmazeutischen Unternehmer haben argumentiert, dass es keine Erkenntnisse aus Studien mit eindeutigen klinischen kardiovaskulären Endpunkten gäbe, die die Auffassung stützten, andere Therapien würden bei Patienten, für die Statine keine Therapieoption darstellen, effektiver sein als Fibrate. Es ist richtig, dass sich aus der derzeitigen Datenlage keine eindeutige Rangfolge der verschiedenen Therapieoptionen, wenn ein Statin nicht

angewendet werden kann, ableiten lässt. Daher wird der Passus „oder andere wirksame Behandlungsmethoden“ gestrichen.

iii. Zusätzlicher Text für die Indikationsangaben im Abschnitt 4.1

Die pharmazeutischen Unternehmer kommentierten, dass in Abschnitt 4.1 der Fachinformationen für Gemfibrozil-haltige Arzneimittel der Hinweis auf die primäre Prävention mit leichten Änderungen beibehalten werden sollte.

Auch wenn dieser Ansatz nicht neu ist, muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der in der HHS-Studie untersuchten Patientengruppe um eine Subpopulation der eigentlichen Zielpopulation handelt. Bei den in diesem Passus gegebenen Informationen handelt es sich auch nicht um eine eigenständige, wichtige Indikation (primäre ... Prävention). Es besteht die Gefahr, dass dieser zusätzliche Satz die eigentlichen Informationen in den Hintergrund treten lässt, um noch hinreichend wahrgenommen zu werden. Der Text ist daher zu streichen.

iv. -Gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin oder andere wirksame Behandlungsmethoden kontraindiziert sind oder nicht vertragen werden oder bei denen die Lipidwerte durch Statine allein nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Die pharmazeutischen Unternehmer legten in diesem Zusammenhang das Ergebnis einer Medline-Recherche zu Studien vor, in denen die Ko-Medikation eines Statins mit einem Fibrat untersucht wurde.

Auf Basis dieser Recherche-Ergebnisse kann der genannten Textänderung nicht zugestimmt werden. Die gefundenen Studien sind in ihrem Design zu inhomogen, um die Ergebnisse quasi im Sinne einer Metaanalyse zusammenfassen zu können. In der Einzelbetrachtung sind die Fallzahlen oftmals zu klein und die gewählten primären Endpunkte zu selten kardiovaskuläre, um eine eindeutige Schlussfolgerung hinsichtlich der kardiovaskulären Wirksamkeit zu ziehen. Insgesamt reichen die vorgelegten Daten aufgrund ihrer Heterogenität nicht für die intendierte Indikationserweiterung aus.

v. -Primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Die pharmazeutischen Unternehmer schlugen vor, diese Indikation für alle auf dem Markt befindlichen Fibrate einzuführen und begründeten dies mit der langen Erfahrung in der Anwendung. Dieser Auffassung, dass eine lange Marktpräsenz als allein hinreichend für eine Indikationserweiterung gewertet werden kann, wird nicht zugestimmt. Diese Indikationserweiterung muss daher abgelehnt werden.

Abschnitt 5.1

vi. Aufnahme von Beschreibungen der analysierten Studien

Die pharmazeutischen Unternehmer schlugen vor, die Studien, die Grundlage für die Neubewertung gewesen sind, im Abschnitt 5.1 zu beschreiben. Diesem Vorschlag wird nicht zugestimmt, da sich die Fachinformationen entsprechend der SPC-Guideline auf die wesentlichen Charakteristika, die zur Anwendung der beschriebenen Produkte notwendig sind, beschränken sollten. Die Fachinformationen haben nicht das Ziel, einen Überblick über die jeweils aktuelle Studienlage zu geben, und ersetzen nicht die Publikation von Studien.

Unter Einbeziehung der eingegangenen Kommentare wurde der Sachverhalt in der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des CHMP (PhVWP) erneut beraten und der o. g. revidierte, jetzt angeordnete Wortlaut verabschiedet. Der abschließende Assessment Report der PhVWP, auf dessen Begründung Bezug genommen wird, ist in Anlage beigefügt.

Allgemeiner Hinweis

Bitte senden Sie dem BfArM Ihre Änderungsanzeigen unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens bis zum genannten Termin in zweifacher Ausfertigung zu. Wenn Ihre Arzneimittel im gegenseitigen Anerkennungsverfahren mit einem anderen RMS als Deutschland zugelassen sind und die SPC noch nicht dem angeordneten Wortlaut entspricht, bitten wir, diesbezüglich mit dem entsprechenden RMS Kontakt aufzunehmen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die betroffenen Arzneimittel, sofern sie die oben genannten 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.

Wenn Ihre oben genannten Arzneimittel bereits die oben genannten Sicherheitsanforderungen vollständig erfüllen, d.h. Ihre aktuellen Produktinformationen die angeordneten Textstellen wörtlich enthalten und Sie dem BfArM bereits entsprechende Änderungsanzeigen eingereicht haben, wird der Bescheid gegenstandslos.

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.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlagen