

Pharmazeutische Unternehmer
- siehe Verteiler -

717-A-280
89788/01

-3232 01.10.2001

Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II

hier: Orale Kontrazeptiva (ausgenommen solche der 3. Generation)
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 3 Wochen nach Zugang dieses Schreibens zu folgendem Sachverhalt und den vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für erforderlich gehaltenen Maßnahmen.

Nach Auffassung des BfArM ist auf der Basis der hier vorliegenden Unterlagen und Erkenntnisse aus Gründen der Arzneimittelsicherheit die Aufnahme der im folgenden aufgeführten Texte in die Produktinformationen erforderlich, die einen deutlichen Hinweis auf mögliche mit der Anwendung der Arzneimittel verbundenen Risiken geben..

Das BfArM beabsichtigt daher, auf der Grundlage von § 28 Abs. 1 und 2 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG folgende Maßnahmen anzuordnen:

1. Die Fachinformation ist im Abschnitt „Warnhinweise“ wie folgt zu ergänzen (Basistext und spezifische Zusätze):

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung von KOK. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Zusatz für alle KOK, die 50µg Ethinylestradiol oder mehr enthalten:

- <Produktname> birgt ein höheres VTE-Risiko als KOK, die eine niedrigere Dosis Ethinylestradiol enthalten.

Zusatz für alle KOK, die weniger als 50µg Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten:

- Das absolute VTE-Risiko (Inzidenz) durch levonorgestrelhaltige KOK mit 30µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Zusatz für alle anderen KOK (außer für solche der 3. Generation):

- Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss <Produktname> im Vergleich zu anderen KOK auf das VTE-Risiko hat.

2. Die Gebrauchsinformation ist im Abschnitt „Warnhinweise“ wie folgt zu ergänzen:

- Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Verschlüssen der Venen, die durch einen Blutpfropf verursacht werden (Thromboembolie). Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das Thrombose-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt ein solcher Gefäßverschluß zum Tode.
- Bitte holen Sie so bald wie möglich den Rat Ihres Arztes ein, wenn Sie Beschwerden, die bei einer Thrombose oder Lungenembolie auftreten können, wie z. B. Schmerzen und Schwellungen in Beinen oder Armen oder Kurzatmigkeit und stechender Schmerz im Brustraum, feststellen.

Zusatz für alle KOK, die 50µg Ethinylestradiol oder mehr enthalten:

- <Produktname> birgt ein höheres Risiko für das Auftreten eines Gefäßverschlusses als KOK, die eine niedrigere Dosis Ethinylestradiol enthalten.

Zusatz für alle KOK, die weniger als 50µg Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten:

- Die Häufigkeit eines Venenverschlusses durch levonorgestrelhaltige KOK mit 30µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Zusatz für alle anderen KOK (außer für solche der 3. Generation):

- Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss <Produktname> im Vergleich zu anderen KOK auf das Risiko einer venösen Verschlusskrankheit hat.

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

4. Es ist beabsichtigt, die sofortige Vollziehung gem. § 80 Abs. 2 Nr. 4 VwGO wegen überwiegender öffentlicher Interessen anzuordnen.

Die vorgesehenen Maßnahmen basieren im wesentlichen auf dem Ergebnis der „Risikobewertung der venösen Thromboembolie (VTE) im Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva der so genannten "dritten Generation" (KOK), die die Gestagene Desogestrel oder Gestoden enthalten (mono-, bi- oder triphasische

Zubereitungen“ des Ausschusses für Arzneispezialitäten (CPMP), des wissenschaftlichen Gremiums der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA), die dieser am 28.09.2001 bekannt gegeben hat. In diese Bewertung wurden auch alle anderen KOK als die der dritten Generation einbezogen.

Die Bewertung durch den CPMP ist das Ergebnis einer seit 1995 laufenden Untersuchung, die auf der Grundlage dreier von einander unabhängig durchgeführter epidemiologischer Studien begann, welche auf ein erhöhtes VTE-Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung desogestrel- bzw. gestodenhaltiger KOK im Vergleich zu den levonorgestrelhaltigen KOK hingewiesen hatten.

Die EMA hatte dazu bereits 1995 und dann - unter Berücksichtigung neuer bekannt gewordener Daten - 1996 und 1997 öffentlich Stellung genommen. Dabei wertete der CPMP jetzt weitere epidemiologische Studien sowie Studien zur hämostatischen Wirkungsweise aus. Für die jetzt vorgelegte Bewertung hat der CPMP alle bis einschließlich Mitte September 2001 vorliegenden neuen Informationen berücksichtigt.

Er kommt in diesem Bericht zu folgendem Schluss:

- Venöse Thromboembolien (VTE) sind eine seltene Nebenwirkung aller kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK). Das VTE-Risiko ist niedrig, und generell weisen die verfügbaren KOK ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis auf. Es besteht daher kein Grund, dass Frauen, die zur Zeit ein KOK anwenden, die Einnahme wegen dieser Befunde einstellen.
- Auf der Basis einer gründlichen wissenschaftlichen Bewertung wurde festgestellt, dass für Frauen, die desogestrel- oder gestodenhaltige KOK mit 30 µg Ethinylestradiol nehmen, ein leicht erhöhtes VTE-Risiko besteht im Vergleich zu Frauen, die levonorgestrelhaltige KOK mit der gleichen Menge an Ethinylestradiol anwenden. Für desogestrelhaltige KOK mit 20 µg Ethinylestradiol zeigen die epidemiologischen Daten keinen Anhalt für niedrigeres VTE-Risiko als für KOK mit 30 µg Ethinylestradiol.
- Es besteht ein erhöhtes VTE-Risiko im ersten Jahr einer erstmaligen Anwendung eines KOK. Die Auswirkung des relativ erhöhten VTE-Risikos bei desogestrel- oder gestodenhaltigen KOK im Vergleich zu den levonorgestrelhaltigen KOK auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist dementsprechend im ersten Jahr einer erstmaligen KOK Anwendung am stärksten. Dies sollte bei der Verschreibung eines KOK an Frauen, die ein solches Mittel erstmalig nehmen, berücksichtigt werden.
- Das mit der Anwendung von KOK verbundene erhöhte VTE-Risiko ist niedriger als das Schwangerschafts-bedingte VTE-Risiko.

Der [öffentliche Bewertungsbericht](#), in dem Maßnahmen sowohl für KOK der dritten Generation als auch für alle anderen KOK vorgeschlagen werden und dem sich das BfArM in Art und Begründung der dort empfohlenen Maßnahmen anschließt, ist als Anlage 2 in deutscher Übersetzung beigelegt.

Um in allen Mitgliedstaaten der EU für die betroffenen Arzneimittel einheitliche Texte bzw. Informationen mit Hinweisen auf das Ausmaß des VTE-Risikos zu verwenden, werden die Mitgliedstaaten in einem [CPMP-Positionspapier](#) (deutsche Übersetzung in Anlage 3) aufgefordert, dies Empfehlungen des CPMP national umzusetzen.

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 verbindlicher Umstellungstermin innerhalb der nächsten 2 Monate genannt werden sollte.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlagen

Nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte (Stellungnahmen zu den vorgesehenen Maßnahmen bitte innerhalb der oben vorgegebenen Frist)