



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul, Parallelimp

nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte,
Zul mit DE= CMS

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

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

75.02-3822-V-15080-151371/13

5648

11. April 13

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

**Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI):
Reversible Beeinträchtigung der Spermienqualität**

Betroffene Wirkstoffe:

Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin

Ihre betroffenen Arzneimittel: *siehe Anlage*

Bezug:

1. Bewertung der PhVWP und Beschluss des CMDh vom März 2012
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf;
www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/PhVWP_Recommendations/SSRIs_and_possible_increased_risk_of_male_infertility/CMDhPhVWP0502012.pdf
2. Anhörung nach dem Stufenplan vom 23.7.2012 (AZ75.02-3822-V-15080-238746/12)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf die oben genannte Anhörung ergeht hiermit der folgende

Bescheid

Die Zulassungen Ihrer in der Anlage aufgeführten Arzneimittel werden mit Wirkung ab dem **1. Juli 2013** wie folgt geändert:



1. Citalopram

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion an Implantationen und zu abnormen Spermien. Bei diesen Studien wurden den Tieren Dosen verabreicht, die weit über die empfohlene Dosierung beim Menschen hinausgehen.“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„In Studien an Tieren reduzierte Citalopram die Qualität der Spermien.

Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

2. Escitalopram

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Citalopram zu einer Senkung des Fertilitätsindex und Trächtigkeitsindex führt, sowie zu einer Reduktion an Implantationen und zu abnormen Spermien. Bei diesen Studien wurden den Tieren Dosen verabreicht, die weit über die empfohlene Dosierung beim Menschen hinausgehen.

Für Escitalopram liegen diesbezüglich keine tierexperimentellen Studien vor.“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„In Studien an Tieren reduzierte Citalopram, ein ähnliches Arzneimittel wie Escitalopram, die Qualität der Spermien.

Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

3. Fluoxetin

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Fluoxetin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Studien an ausgewachsenen Tieren

Eine Zwei-Generationen-Reproduktionsstudie an Ratten zeigte, dass Fluoxetin keine nachteiligen Wirkungen auf die Paarung oder die Fertilität hatte, nicht teratogen war und weder Wachstum noch Entwicklung oder reproduktive Parameter der Nachkommenschaft beeinflusste.

Die Konzentration in der Nahrung war vergleichbar mit Dosen von ungefähr 1,5, 3,9 und 9,7 mg Fluoxetin pro kg Körpergewicht.

Männliche Mäuse, die über 3 Monate Fluoxetin täglich mit der Nahrung in einer Menge erhielten, die vergleichbar war mit einer Dosis von 31 mg/kg, zeigten ein reduziertes Hodengewicht und eine Hypospermatogenese. Dieser Dosisbereich überstieg jedoch die maximal tolerierte Dosis (MTD), bei der deutliche Toxizitätszeichen zu sehen sind.“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„In Studien an Tieren reduzierte Fluoxetin die Qualität der Spermien. Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

4. Fluvoxamin

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Fluvoxamin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Tierexperimentelle Fertilitätsstudien zeigten ein vermindertes Paarungsverhalten, eine reduzierte Spermienanzahl und eine Senkung des Fertilitätsindex. Bei diesen Studien wurden den Tieren Dosen verabreicht, die über den beim Menschen empfohlenen Dosierungen liegen.“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„In Studien an Tieren reduzierte Fluvoxamin die Qualität der Spermien. Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

5. Paroxetin

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Paroxetin die Spermienqualität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

In vitro-Studien mit Humanmaterial lassen einen gewissen Einfluss auf die Spermienqualität vermuten, allerdings zeigten Fallberichte im Zusammenhang mit einigen SSRIs (einschließlich Paroxetin), dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel zu sein scheint. Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten, dass Paroxetin die männliche und weibliche Fruchtbarkeit durch eine Senkung des Fertilitätsindex und der Schwangerschaftsrate beeinflusst. Bei Ratten wurden eine erhöhte Sterblichkeit von Jungtieren und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Letztere waren eher auf die maternale Toxizität zurückzuführen als dass ein direkter Effekt auf den Fetus bzw. das Neugeborene anzunehmen ist.“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„In Studien an Tieren reduzierte Paroxetin die Qualität der Spermien.

Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

6. Sertralin

Fachinformation

In die Fachinformation wird eingefügt:

Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Tierexperimentelle Studien zeigten keinen Einfluss von Sertralin auf die Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

Fallberichte in Zusammenhang mit einigen SSRIs haben gezeigt, dass die Wirkung auf die Spermienqualität beim Menschen reversibel ist.

Ein Einfluss auf die Fertilität beim Menschen wurde bislang nicht beobachtet.“

Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

„Tierexperimentelle Studien an Nagern und Nichtnagern zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität“

Gebrauchsinformation

In die Gebrauchsinformation wird eingefügt:

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

„Studien an Tieren zufolge können einige Arzneimittel, die dem Sertralin ähnlich sind, die Qualität der Spermien beeinträchtigen.

Theoretisch könnte dies die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen, jedoch wurde bislang kein Einfluss auf die Fruchtbarkeit beim Menschen beobachtet.“

Begründung

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen der in der Anlage genannten Arzneimittel werden gemäß § 28 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) 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. 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 der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor.

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hatte die Empfehlung ausgesprochen, in die Produktinformationen der oben genannten Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) zusätzliche Hinweise auf eine reversible Beeinträchtigung der Spermienqualität aufzunehmen. Diese Empfehlungen wurden von der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) bestätigt.

Zur Begründung wird auf den Bewertungsbericht der PhVWP und den darauf basierenden Standpunkt der Koordinierungsgruppe verwiesen. Ein Kurzbericht der PhVWP vom März 2012 ist im Dokument EMA/CHMP/PhVWP/183322/2012 auf der Webseite der EMA publiziert und ist auf der Webseite des BfArM (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz > Stufenplanverfahren > Liste > SSRI und Spermienqualität“ zu finden. Dort sind auch die verabschiedeten englischsprachigen Texte (CMDh/PhVWP/050/2012) vom März 2012 veröffentlicht.

Für alle Ihre betroffenen Arzneimittel ist das Inverkehrbringen ab dem **1. Juli 2013** nur noch mit Produktinformationen zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig enthalten und bei denen ggf. widersprechende Textpassagen gestrichen wurden.

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.

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 und der unten aufgeführten Funktionsstruktur-Nummer die durch den Bescheid aktualisierten Produktinformationen über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu bestätigen.
Es dürfen keine anderen Änderungen mit angezeigt werden. Als Stukturnummer (SKR) sind außer der unten genannten Funktionsstrukturnummer nur die SKR 1002 (Gebrauchsinformation) und die SKR 0319 (Fachinformation) zu verwenden. Jede weitere SKNR führt zur Einstufung als Änderungsanzeige und zur Kostenpflicht.

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 im Verfahren 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 “SSRI und Spermiengqualität” is taken word by word for the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet in DE.”

III. Arzneimittel, 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. Zur Umsetzung der Texte sollten die pharmazeutischen Unternehmer sich an den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des oben 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.

IV. Für **Parallelimporte** gilt, dass die beschlossenen Texte ebenfalls bis zum 1. Juli 2013 umgesetzt werden müssen. Die aktuellen Versionen der Fach- und Gebrauchsinformation sind

über das PharmNet.Bund-Änderungsanzeigenportal mitzuteilen. Bei der kostenfreien Einreichung ist die wörtliche Übernahme der Texte dieses Bescheides zu bestätigen.

Funktionsstruktur-Nummer

Die Funktionsstruktur-Nummer lautet: 4741

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage