

**Pressemitteilung
der EMEA vom 9. 12. 2004 in deutscher Übersetzung:**

**Außerordentliche Sitzung des CHMP zu Paroxetin
und anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der wissenschaftliche Ausschuss der europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, traf sich am 08.12.2004 zu einer außerordentlichen Sitzung in London.

Während dieser Sitzung überprüfte der CHMP nochmals das am 22.04.2004 verabschiedete wissenschaftliche Gutachten (*Opinion*) zu **Paroxetin** auf Ersuchen der Europäischen Kommission unter Berücksichtigung zusätzlicher Informationen aus neu vorliegenden epidemiologischen Beobachtungsstudien.

Nach Bewertung dieser zusätzlichen Informationen bestätigte der CHMP seine ursprüngliche Schlussfolgerung, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Paroxetin zur Behandlung von Erwachsenen weiterhin positiv einzuschätzen ist. Weiterhin bestätigte der CHMP nochmals die frühere Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage) – besonders hinsichtlich der Warnungen vor suizidalen Verhaltensweisen bei Kindern und Jugendlichen (weitere Informationen s. Anhang I) – geändert werden sollte.

Auf Anregung der Europäischen Kommission wertete der CHMP auch weitere klinische Studien, die bei national zuständigen Behörden zu **anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI)** vorliegen, besonders hinsichtlich ihrer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Basierend auf den verfügbaren Erkenntnissen, ist der CHMP der Ansicht, dass es bei Kindern und Jugendlichen, die mit SSRI und SNRI behandelt wurden, Hinweise auf ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens, einschließlich Selbstmordversuchen und Suizidgedanken und/oder ähnlichem Verhalten wie z.B. selbstschädigender oder feindseliger Verhaltensweisen und plötzlicher Stimmungsschwankungen gibt. In den klinischen Prüfungen wurden jedoch keine selbstmordbedingten Todesfälle bei Kindern und Jugendlichen berichtet (weitere Informationen s. Anhang II).

Der CHMP wird nun die Europäische Kommission davon in Kenntnis setzen, dass – unabhängig von der therapeutischen Indikation – gesundheitliche Bedenken hinsichtlich der sicheren Anwendung dieser Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen mit depressiven Störungen, Angststörungen und ähnlichen Krankheitsbildern bestehen. Der CHMP wird der Europäischen Kommission empfehlen, diese Bedenken auf Gemeinschaftsebene weiter zu untersuchen.

Während weitere Untersuchungen auf Gemeinschaftsebene durchgeführt werden, **erachtet es der Ausschuss für notwendig, verordnende Ärzten, Patienten sowie Eltern und Betreuer über die folgenden Punkte zu informieren:**

- SSRI/SNRI sind nicht europaweit zugelassen für die Behandlung von depressiven Störungen und Angststörungen bei Kindern oder Jugendlichen.

- Im Allgemeinen sollten diese Substanzen in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden, da klinische Studien ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens (wie z.B. Selbstmordversuche und Suizidgedanken) gezeigt haben.
- Trotzdem kann es manchmal aufgrund klinischer Gegebenheiten notwendig sein, Kinder und Jugendliche mit diesen Störungen medikamentös zu behandeln. In solchen Fällen sollte der Patient bezüglich des Auftretens suizidalen Verhaltens sowie selbstschädigender oder feindseliger Verhaltensweisen streng überwacht werden. Dies ist besonders zu Beginn der Behandlung sehr wichtig.
- Die Behandlung sollte nicht plötzlich durch Patienten oder Eltern abgebrochen werden ohne vorher den medizinischen Rat des behandelnden Arztes einzuholen, da bei abruptem Absetzen das Risiko von Absetzerscheinungen wie z.B. Schwindel, Schlafstörungen und Angstsymptomen besteht. Bei Beendigung der Behandlung wird daher empfohlen, die Dosis über mehrere Wochen oder Monate langsam auszuschleichen.
- Falls Patienten oder Eltern wegen der medikamentösen Behandlung mit diesen Substanzen beunruhigt sind, wird empfohlen, sich bei nächster Gelegenheit mit dem behandelnden Arzt zu beraten, um die weitere Behandlung zu besprechen.

Der CHMP diskutierte weiterhin die durch die englische Zulassungsbehörde (*Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency*) herausgegebene Arzneimittelschnellinformation („rapid alert“) zu Venlafaxin und Bedenken zu Kardiotoxizität und Toxizität bei Überdosierung. Der CHMP empfiehlt, diese Frage wie auch weitere Sicherheitsaspekte hinsichtlich Anwendung anderer SSRI bei Erwachsenen, einschließlich Fluvoxamin, der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe zur Bewertung vorzulegen.

Anhang I: CHMP-Empfehlungen zu Paroxetin

Der CHMP bestätigte seine ursprüngliche Schlussfolgerung vom April 2004, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Paroxetin-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen positiv bleibt und bestätigte weiterhin die schon früher empfohlenen Änderungen der Produktinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage) zu Paroxetin auf EU-weiter Ebene. Diese Änderungen umfassen:

- Ein Warnhinweis, dass Paroxetin nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden sollte. Paroxetin ist in der EU nicht für diese Patientengruppe zugelassen. Informationen aus klinischen Prüfungen führten zu Bedenken hinsichtlich suizidalen und feindseligen Verhaltens. Weiterhin haben Daten aus klinischen Prüfungen eine Wirksamkeit in diesen Altersgruppen nicht ausreichend belegt.
- Ein Warnhinweis an die verordnenden Ärzte, dass Patienten mit einem hohen Risiko suizidalen Verhaltens engmaschig überwacht werden sollten. Dies betrifft v.a. Patienten mit suizidalem Verhalten in der Vorgeschichte oder suizidalen Intentionen zu Beginn der Behandlung, möglicherweise aber auch junge Erwachsene generell.
- Verordnende Ärzte und Patienten sollten vor möglichen Absetzerscheinungen bei Beendigung der Behandlung gewarnt werden. Im Allgemeinen sind diese leicht bis mittelschwer und kurzdauernd. Bei manchen Patienten können sie aber auch ausgeprägter und/oder länger anhaltend sein.

Anhang II: Anwendung von SSRI bei Kindern und Jugendlichen

Im Rahmen des Artikel 31-Verfahrens zu Paroxetin hatte die Europäische Kommission an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Frage herangetragen, ob Bedenken hinsichtlich der sicheren Anwendung von SSRI bei Kindern und Jugendlichen bestehen.

Der CHMP hat daraufhin die folgenden Substanzen bewertet: Atomoxetin, Citalopram, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mianserin, Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetine, Sertralin und Venlafaxin.

Der CHMP bewertete die bei den nationalen Zulassungsbehörden vorliegenden Daten bezüglich dieser Substanzen zu Anwendungsgebieten bei Kindern und Jugendlichen. Diese bestanden aus:

- 28 randomisierten, Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien, welche bei den nationalen Zulassungsbehörden vorgelegt worden waren (15 Studien bei depressiven Erkrankungen, 7 Studien bei Angststörungen, 6 Studien bei Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörungen (ADHD)). Insgesamt waren in diesen Studien mehr als 5000 Patienten untersucht worden.
- 8 zusätzliche Studien, die nur als wissenschaftliche Publikation vorlagen wurden berücksichtigt.
- Mehrere epidemiologische Beobachtungsstudien (vorwiegend auf Daten der britischen „General Practice Research Database“ (GPRD) beruhend).
- Aktiv kontrollierte Studien und unkontrollierte Studiendaten wurden nicht berücksichtigt, da ohne Placebokontrolle keine eindeutige Interpretation möglich war.

Darüberhinaus berief der CHMP eine Ad-Hoc-Expertengruppe unter Einbeziehung von Kinder- und Jugendpsychiatern, um deren Empfehlungen mit zu berücksichtigen.

Die Auswertung der Studienergebnisse lässt sich folgendermassen zusammenfassen:

- Es gab in den Studien bei Kindern und Jugendlichen keinen Bericht über suizidbedingte Todesfälle.
- In den Studien bei Patienten mit depressiven Störungen zeigte sich konsistent ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens (z.B. suizidale Gedanken, Suizidversuche) unter allen Antidepressiva.
- Dieses erhöhte Risiko fand sich weniger ausgeprägt auch in Studien bei Patienten mit Angststörungen.
- In den Studien bei Patienten mit Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörungen fand sich kein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens.
- Für jede der untersuchten Substanzen, bei der ausreichende Daten zur Verfügung standen, liess sich ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens, selbstschädigenden oder feindseligen Verhaltens nachweisen. Diese Risiken können für Substanzen, für die keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, nicht ausgeschlossen werden.
- In den Auswertungen der epidemiologischen Studien (GPRD) fanden sich zwar Hinweise auf Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen, in den randomisierten prospektiven klinischen Prüfungen liessen sich diese aber nicht nachweisen.

Daher erachtet der CHMP es für notwendig, Ärzte, Eltern und Betreuer darüber zu unterrichten, dass ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens (einschliesslich Suizidversuche und Suizidgedanken) und/oder von Verhaltensweisen mit Selbstschädigung, Feindseligkeit und plötzlichen Stimmungsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen auftreten kann, wenn sie mit SSRI und SNRI behandelt werden. Es fanden sich keine Berichte über suizidbedingte Todesfälle in den ausgewerteten klinischen Prüfungen bei Kindern und Jugendlichen.