



# BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte**

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

An  
Lilly Deutschland GmbH

nachrichtlich:  
Stufenplanbeteiligte

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Telefon: (01888) - 307 - 0  
(0228) 207 - 30  
Telefax: (01888) - 307 - 5207  
(0228) 207 - 5207  
e-mail: poststelle@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (01888) 307 -

Bonn

8.9.05

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittelrisiken, Stufe II

Hier: **Entscheidung der EU-Kommission vom 19. August 2005**

betreffend: **Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und  
Serotonin-und-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI):**

**Atomoxetin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mianserin,  
Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin und Venlafaxin**

*(Arzneimittel siehe Anlage 1)*

Bezug:

1. Verfahren nach Artikel 31 der durch 2004/27/EG geänderten Richtlinie 2001/83/EG
2. Anhörung nach dem Stufenplan, Stufe II, vom 24.3.05, veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 29.4.2005
3. Kommissionsentscheidung vom 19. August 2005 (C (2005) 3256)

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG vom 6.11.2001 in ihrer geänderten Fassung vom 31.3.2004, betreffend die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren und Serotonin-und-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren Atomoxetin, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mianserin, Milnacipran, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin und Venlafaxin hat die Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) auf Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) am 19. August 2005 eine Entscheidung erlassen (siehe Anlage 2), die nunmehr gemäß Artikel 34, Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG der Europäischen Gemeinschaften in ihrer geänderten Fassung in Deutschland umzusetzen ist.



Es ergeht folgender

## **B e s c h e i d**

Hiermit wird angeordnet:

Die Zulassungen Ihrer oben genannten Arzneimittel werden zum 1. Dezember 2005 geändert. Folgende Texte sind im Wortlaut in die Produktinformationen zu übernehmen:

### ▪ **Fachinformation:**

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

*Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) sowie emotionale Labilität wurden in klinischen Studien häufiger bei mit [Arzneimittelname] behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Patienten, die mit der Behandlung von ADHD beginnen, sind im Hinblick auf das Auftreten oder die Verschlimmerung von Feindseligkeit und emotionaler Labilität sorgfältig zu überwachen. Wie bei anderer psychotroper Medikation kann die Möglichkeit seltener, schwerer psychiatrischer Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.*

*[Arzneimittelname] ist nicht zur Behandlung von Episoden einer Major Depression und/oder Angststörungen indiziert, da die Ergebnisse von klinischen Studien, die bei Erwachsenen durchgeführt wurden, keine Wirkung im Vergleich zu Placebo zeigten und daher negativ waren.*

### ▪ **Packungsbeilage:**

#### **Besondere Vorsicht bei der Einnahme von < > ist erforderlich**

*Patienten unter 18 Jahren haben ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen wie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) sowie emotionale Labilität. Sie sollten Ihren Arzt benachrichtigen, wenn nach Beginn der Behandlung eines der oben aufgeführten Symptome auftritt oder sich verschlimmert. Sie sollten ebenfalls wissen, dass wie bei anderen Arzneimitteln mit Wirkung auf die Psyche die Möglichkeit seltener, schwerer psychiatrischer Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus sind die langfristigen sicherheitsrelevanten Auswirkungen von [Arzneimittelname] in Bezug auf Wachstum, Reifung sowie kognitive Entwicklung und Verhaltensentwicklung in dieser Altersgruppe noch nicht nachgewiesen worden.*

#### **Begründung**

Die Anordnungen beruhen auf den Bestimmungen des § 30 Abs. 1a des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24. August 1976 (Arzneimittelgesetz - AMG) in der Fassung der Bekanntmachung des Gesetzes vom 11. Dezember 1998 (BGBl I 3586), zuletzt geändert durch Gesetz vom 15. April 2005 (BGBl. I 1068 vom 26. April 2005). Mit dem Bescheid werden die in der Entscheidung der Europäischen Kommission vom 19.8.05 angeordneten Bedingungen für das Inverkehrbringen umgesetzt.

Vor dieser Kommissionsentscheidung prüfte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) für Arzneimittel mit einem der oben genannten Wirkstoffe die Daten aus klinischen Studien insbesondere hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von suizidalem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen. Aus den Studien zur Behandlung von Depressionen ergaben sich eindeutige und aus den Studien zur Behandlung von Angstzuständen schwächere Anzeichen für suizidale Verhaltensweisen. Darüber hinaus traten im Zusammenhang mit der Anwendung fast aller Arzneimittel und in allen Indikationen Anzeichen für damit verwandte unerwünschte Wirkungen wie

Feindseligkeit, Selbstschädigung und emotionale Labilität auf. Anhand der verfügbaren Belege konnte nicht ausgeschlossen werden, dass diese Nebenwirkungen gruppenspezifisch sind.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass ein Warnhinweis in die Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel und in den entsprechenden Abschnitt der Packungsbeilagen von Citalopram-, Escitalopram-, Fluoxetin-, Fluvoxamin-, Mianserin-, Milnacipran-, Mirtazapin-, Paroxetin-, Reboxetin-, Sertralin- und Venlafaxin-haltigen Arzneimitteln aufzunehmen ist, aus dem eindeutig hervorgeht, dass suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) in klinischen Studien häufiger bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden.

Für Atomoxetin-haltige Arzneimittel ist aufgrund der anderen Indikation in die Fachinformation und an entsprechender Stelle der Packungsbeilage ein Warnhinweis aufzunehmen, aus dem eindeutig hervorgeht, dass Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) sowie emotionale Labilität in klinischen Studien häufiger bei mit Atomoxetin behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde als bei Kindern und Jugendlichen, die mit Placebo behandelt wurden. Zudem ist auf die mangelnde Wirksamkeit von Atomoxetin bei Depressionen hinzuweisen.

Zur weiteren Begründung der o.g. Maßnahmen wird in allen Punkten auf das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) sowie auf die Begründung im Anhang II zur Kommissionsentscheidung vom 19.8.05 (siehe Anlage 2) verwiesen.

### **Allgemeine Hinweise**

Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von die Anwendung einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen. Die vorgegebene Frist markiert daher den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Zustellung Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden. Der Klage nebst Anlagen sollen so viele Abschriften beigefügt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

Mit freundlichen Grüßen