

Bekanntmachung über die Registrierung und Zulassung von Arzneimitteln

vom 4. September 2008

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Antiepileptika und suizidales Verhalten

Bezug: Schreiben vom 3. März 2008 an die pharmazeutischen Unternehmer

Betroffene Wirkstoffe:

Carbamazepin, Valproinsäure, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin*, Topiramate, Zonisamid*, Oxcarbazepin, Tiagabin, Vigabatrin, Clobazam, Clonazepam, Ethosuximid, Mesuximid, Phenytoin, Primidon, Sultiam, Kaliumbromid*

Die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Arzneimittelgruppe der Antiepileptika hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von suizidalem Verhalten neu bewertet. In Europa sind einige dieser Arzneimittel auch für andere Erkrankungen wie Bipolare Störungen, Angststörungen und Nervenschmerzen zugelassen.

Studienergebnisse, Spontanberichte und Literaturdaten zeigten ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten im Zusammenhang mit der Anwendung von Antiepileptika. Deshalb halten die Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) es für notwendig, in die Produktinformationen der Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie mit den oben genannten Wirkstoffen zusätzliche Warnhinweise aufzunehmen.

Zur Begründung wird auf den Bewertungsbericht der PhVWP vom Juli 2008 verwiesen, der auf der Homepage des BfArMs (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antiepileptika/ PhVWP Assessment Report“ zu finden ist.

Hiermit erhalten alle pharmazeutischen Unternehmer, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) für die oben genannten Wirkstoffe Arzneimittelzulassungen haben, im Rahmen einer schriftlichen Anhörung nach dem Stufenplan Gelegenheit zur Stellungnahme **innerhalb von sechs Wochen nach Bekanntmachung im Bundesanzeiger**. Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Arzneimittel wird gebeten, Stellungnahmen mit den Verbänden der pharmazeutischen Industrie zu koordinieren und nach Möglichkeit eine gemeinsame Stellungnahme in zweifacher Ausfertigung und **unter Angabe des unten angeführten Aktenzeichens** an das BfArM einzureichen.

Die für erforderlich gehaltenen englischsprachigen Texte lauten:

Summary of Product Characteristics

Section 4.4 - Special Warnings and Precautions for Use

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

“Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for <drug substance>.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.”

Patient Information Leaflet

Section 2 - Before you take < >

Take special care with

“A small number of people being treated with anti-epileptics such as <<drug substance>> have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts, immediately contact your doctor.”

Das BfArM sieht folgende deutsche Übersetzung vor:

Fachinformation

„4.4. Warnhinweise

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von << >> nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.“

Gebrauchsinformation

„Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../:

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie << >> behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.“

Von der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des CHMP wurde des Weiteren darauf hingewiesen, dass bestehende, weitergehende oder zusätzliche Hinweise auf das Risiko zu suizidalem Verhalten in den Produktinformationen beibehalten werden sollen. Der verabschiedete Wortlaut stelle nur die Mindestanforderungen dar.

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein kostenpflichtiger Bescheid kann vermieden werden, wenn dem BfArM unter Bezug auf das unten genannte Aktenzeichen **innerhalb der Anhörungsfrist** verbindlich mitgeteilt wird, dass die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel **wörtlich** übernommen werden. Zum Verfahrensablauf wird auf die BfArM-Homepage unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antiepileptika/ Hinweise für pharmazeutische Unternehmer“ verwiesen. Dort sind Formblätter zur Einreichung der Änderungsanzeigen/ Variations für Arzneimittel, die im gegenseitigen Anerkennungsverfahren, dezentral oder rein national zugelassen sind, verfügbar. Es wird gebeten, diese **Formblätter zu verwenden**.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass die Inhaber von Arzneimittelzulassungen aufgrund der Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes verpflichtet sind, unabhängig von einschränkenden Entscheidungen der Bundesoberbehörde im Rahmen ihrer Eigenverantwortung ihre Produkte nach dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand herzustellen und mit diesem Standard in den Verkehr zu bringen sowie eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen zum frühestmöglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Aktenzeichen: 75.02-3822-V10996-187251/08
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53113 Bonn

Bonn, den 04. September 2008
Professor Dr. Johannes Löwer

* Für Arzneimittel, die zentral von der EMEA zugelassen wurden, erfolgt die Umsetzung des Beschlusses der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP ebenfalls unmittelbar durch die EMEA. Es handelt sich hierbei um Pregabalin-, Levetiracetam- oder Zonisamid-haltige Arzneimittel.