



BfArM

**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

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

1. An die
pharmazeutischen Unternehmer
über Veröffentlichung im Bundesanzeiger

2. An die
Stufenplanbeteiligten zur Kenntnis
(per e-mail)

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

Ihre Zeichen und Nachricht vom Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben (01888) 307- Bonn,
75.02-3822-V-10929-21059/08 5648 15. Februar 2008

Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II

Antidepressiva: Einheitliche Warnhinweise zum erhöhten Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen

Betroffene Wirkstoffe: Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Imipramin, Lofepramin, Nortriptylin, Trimipramin, Mianserin, Trazodon, Phenelzin, Isocarboxazid, Tranylcypromin, Moclobemid, Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Flupentixol, Mirtazapin, Reboxetin, Tryptophan, Venlafaxin
Bupropion (zur Behandlung von Depressionen), Maprotilin

Bezug:

1. Stufenplanbescheid des BfArM vom 8.9.05 zur Umsetzung der Kommissionsentscheidung für SSRI/SNRI vom 19.8.05
2. Schreiben des BfArM vom März/April 2007 zur Umsetzung des Beschlusses der PhVWP des CHMP für SSRI u.ä. vom Oktober 2005
3. Schreiben des BfArM vom 26.8.05 zur Umsetzung des Beschlusses der PhVWP des CHMP für Tricyclische Antidepressiva (TCA) vom Februar 2005 (überarbeitet im Oktober 2005)

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe (PhVWP) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Arzneimittelgruppe der Antidepressiva hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken in allen Altersgruppen, vor allem aber in der Altersgruppe der jungen Erwachsenen, im Jahr 2007 erneut bewertet.

Die Bewertung durch die PhVWP bezog neben der eigenen Datenanalyse auf EU-Ebene auch die Ergebnisse einer Meta-Analyse der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) von 372 Placebo-kontrollierten Studien mit fast 100.000 Patienten ein. Diese hatte 2005 und 2006 festgestellt, dass es zwischen den Antidepressiva keine substantiellen Unterschiede hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von suizidalen Gedanken beziehungsweise suizidalem Verhalten gibt. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antidepressiva, suizidalem Verhalten und dem Alter der Patienten ermittelt. In der Altersgruppe der bis zu 25-



Jährigen besteht danach ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken oder selbstschädigendem Verhalten. Bei älteren Patienten überwiegt hingegen der Effekt zur Verminderung einer Suizidalität beziehungsweise zur Vermeidung von Suiziden.

Die EU-PhVWP schloss in ihre Bewertung eine ähnliche Anzahl an Studien beziehungsweise von Patienten und die gleichen Arzneimittelgruppen, so weit sie in Europa zugelassen waren, ein. Sie kam bei ihrer Bewertung vom Juni 2007 zu dem gleichen Ergebnis wie die FDA. Deshalb wird es jetzt für notwendig gehalten, die Produktinformationen aller in der EU zugelassenen Antidepressiva mit den o.g. Wirkstoffen an die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen. Junge Erwachsene, die Antidepressiva einnehmen, sollten engmaschig überwacht werden. Zur weiteren Erläuterung wird verwiesen auf den Public Assessment Report der PhVWP, der auf der Homepage des BfArMs (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/Stufenplanverfahren/Antidepressiva“ zu finden ist.

Die für notwendig erachteten Änderungen in den informativen Texten (siehe unten) wurden im Oktober 2007 von der PhVWP verabschiedet. Sie wurden im Dezember 2007 in der Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure-Human (CMD(h)) zusammen mit den Plänen für die zeitliche Umsetzung vorgestellt und mit Vertretern der pharmazeutischen Unternehmer erörtert. Die Hersteller der jeweiligen Originalarzneimittel erhielten Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme. Mit Patientenvertretern (EMEA Patient Group für „user testing“) wurde der für die Packungsbeilage vorgesehene Wortlaut diskutiert, so dass nunmehr kein weiteres „user-testing“ erforderlich ist.

Hiermit erhalten die 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 vier Wochen nach Bekanntmachung** zu den im Folgenden dargestellten und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für erforderlich gehaltenen Änderungen in den Produktinformationen.

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 o.g. Aktenzeichens an das BfArM einzureichen.

Die von der PhVWP im Januar 2008 endgültig verabschiedete englische Version des „PhVWP core SPC wording“ mit kurzen Erläuterungen zum Text im Abschnitt 4.8 für alle Antidepressiva lautet:

- **für die SPC:**

“Section 4.4 - Special Warnings and Special Precautions for Use

Suicide/suicidal thoughts or clinical worsening

Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self harm and suicide (suicide-related events). This risk persists until significant remission occurs. As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. It is general clinical experience that the risk of suicide may increase in the early stages of recovery.

Other psychiatric conditions for which <name of antidepressant> is prescribed can also be associated with an increased risk of suicide-related events. In addition, these conditions may be co-morbid with major depressive disorder. The same precautions observed when treating patients with major depressive disorder should therefore be

observed when treating patients with other psychiatric disorders. [Please note: This paragraph only needs to be included in the SPCs for medicinal products which have additional indications to a depression indication]

Patients with a history of suicide-related events, or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of antidepressant drugs in adult patients with psychiatric disorders showed an increased risk of suicidal behaviour with antidepressants compared to placebo in patients less than 25 years old. Close supervision of patients and in particular those at high risk should accompany drug therapy especially in early treatment and following dose changes. Patients (and caregivers of patients) should be alerted about the need to monitor for any clinical worsening, suicidal behaviour or thoughts and unusual changes in behaviour and to seek medical advice immediately if these symptoms present.”

“Section 4.8

Cases of suicidal ideation and suicidal behaviours have been reported during <drug substance> therapy or early after treatment discontinuation (see section 4.4).”

mit folgenden Anmerkungen:

Where reports of suicidal thoughts or behaviour have been reported with a particular product, this should be reflected in section 4.8.

Where a table of adverse drug reactions (ADRs) is included in this section, suicidal ideation and suicidal behaviour should be included in this table – frequency not known and include the above text as a footnote.

Where no table of ADRs is included the above text should be inserted in this section.

- **und für die PIL:**

“Thoughts of suicide and worsening of your depression or anxiety disorder

If you are depressed and/or have anxiety disorders you can sometimes have thoughts of harming or killing yourself. These may be increased when first starting antidepressants, since these medicines all take time to work, usually about two weeks but sometimes longer.

You may be more likely to think like this:

- If you have previously had thoughts about killing or harming yourself.
- If you are a young adult. Information from clinical trials has shown an increased risk of suicidal behaviour in young adults aged less than 25 years with psychiatric conditions who were treated with an antidepressant.

If you have thoughts of harming or killing yourself at any time, **contact your doctor or go to a hospital straight away.**

You may find it helpful to tell a relative or close friend that you are depressed or have an anxiety disorder, and ask them to read this leaflet. You might ask them to tell you if they think your depression or anxiety is getting worse, or if they are worried about changes in your behaviour.”

Das BfArM sieht für die deutsche Übersetzung folgende Texte vor:

- **für die Fachinformation:**

„4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung:

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

(Anmerkung: Der folgende Absatz ist nur erforderlich, wenn für das Arzneimittel außer der Behandlung der Depression, weitere Indikationen zugelassen wurden.)

Andere psychiatrische Erkrankungen, für die /.../ verschrieben wird, können ebenso mit einem erhöhten Risiko für Suizid-bezogene Ereignisse einhergehen. Außerdem können diese Erkrankungen zusammen mit einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression) auftreten. Daher sollten bei Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden wie bei der Behandlung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.“

„4.8. Nebenwirkungen

Fälle von suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten während der Therapie mit < > oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).“

Wenn Berichte über Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zu einem speziellen Arzneimittel bzw. Wirkstoff vorliegen, soll dies im Abschnitt „Nebenwirkungen“ wiedergegeben werden.

Bei tabellarischer Darstellung der Nebenwirkungen soll „suizidale Gedanken, suizidales Verhalten“ mit der Angabe „Häufigkeit unbekannt“ in die Tabelle aufgenommen werden und der oben aufgeführte Satz als Fußnote aufgenommen werden.

- **für die Gebrauchsinformation:**

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

Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression/Angststörung

Wenn Sie depressiv sind *oder unter Angststörungen leiden*, können Sie manchmal Gedanken daran haben, sich selbst zu verletzen oder Suizid zu begehen. Solche Gedanken können bei der erstmaligen Anwendung von Antidepressiva verstärkt sein, denn alle diese Arzneimittel brauchen einige Zeit bis sie wirken, gewöhnlich etwa zwei Wochen, manchmal auch länger.

Das Auftreten derartiger Gedanken ist wahrscheinlicher,

- wenn Sie bereits früher einmal Gedanken daran hatten, sich das Leben zu nehmen oder daran gedacht haben, sich selbst zu verletzen,
- wenn Sie ein junger Erwachsener sind. Ergebnisse aus klinischen Studien haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidverhalten bei jungen Erwachsenen im Alter bis 25 Jahre gezeigt, die unter einer psychiatrischen Erkrankung litten und mit einem Antidepressivum behandelt wurden.

Gehen Sie zu Ihrem Arzt oder suchen Sie unverzüglich ein Krankenhaus auf, wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Gedanken daran entwickeln, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen.

Es kann hilfreich sein, wenn Sie einem Freund oder Verwandten erzählen, dass Sie depressiv sind *oder unter einer Angststörung leiden*. Bitten Sie diese Personen, diese Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie auf Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression *oder Angstzustände* verschlimmern oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.“

„Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten während der Therapie mit < > oder kurze Zeit nach Beendigung der Behandlung sind berichtet worden (siehe Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../“)

Wenn Berichte über Suizidgedanken oder suizidales Verhalten zu einem speziellen Arzneimittel bzw. Wirkstoff vorliegen, soll dies im Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ wiedergegeben werden.

Bei tabellarischer Darstellung der Nebenwirkungen soll "suizidale Gedanken, suizidales Verhalten" mit der Angabe „Häufigkeit unbekannt“ in die Tabelle aufgenommen werden und der oben aufgeführte Satz als Fußnote aufgenommen werden.

Hinweis: Wenn das Arzneimittel nur zur Behandlung von Depressionen zugelassen ist, wird es für sinnvoll gehalten, in der Gebrauchsinformation diejenigen Passagen, die sich auf Angststörungen beziehen, wegzulassen, so wie dies für die Fachinformation umzusetzen ist. Sie wurden im Text kursiv geschrieben.

Weiteres Vorgehen

Ein weiteres Vorgehen nach dem Stufenplan und damit ein kostenpflichtiger Bescheid kann vermieden werden, wenn die Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen für die betroffenen Arzneimittel wörtlich übernommen werden und dies dem BfArM unter Bezug auf das oben genannte Aktenzeichen innerhalb der Anhörungsfrist mitgeteilt wird. Zum Verfahrensablauf wird auf die **BfArM-Homepage** (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/Stufenplanverfahren/Antidepressiva“ verwiesen. Dort werden Formblätter zur Einreichung der Änderungsanzeigen für Arzneimittel, die im gegenseitigen Anerkennungsverfahren, dezentral oder rein national zugelassen sind, verfügbar sein. 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 frühest möglichen Zeitpunkt durchzuführen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

(Dr. A. Thiele)