



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

**an PU
ohne ÄA Antidepressiva
mit nat. Zul. oder DE=RMS**

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

nachrichtlich:
PU mit DE=CMS, Parallelimporteure
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(01888) 307-

Bonn,

75.02-3822-V 10929-58052/09

5648 10.03.2009

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

Antidepressiva:

Einheitliche Warnhinweise zum erhöhten Risiko für suizidales Verhalten bei jungen Erwachsenen

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

(Arzneimittel siehe Anlage)

Bezug:

1. Stufenplan-Anhörungs schreiben des BfArM vom 15.2.2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 27.3.2008 (AZ 75.02-3822-V-10929-21059/08)
2. Stellungnahmen einiger betroffener pharmazeutischer Unternehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

Bescheid

Die Zulassungen der Arzneimittel mit den oben genannten Wirkstoffen werden hiermit im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes (AMG) **mit Wirkung vom 1.6.2009** geändert. Für Bupropion-haltige Arzneimittel gilt dieser Bescheid nur für Arzneimittel, die für die Indikation „zur Behandlung von Depressionen“ zugelassen sind.

Folgende Ergänzungen sind in die Produktinformationen aufzunehmen:



A) Für Arzneimittel, die ausschließlich zur Behandlung von Depressionen (Episoden einer Major Depression) zugelassen sind:

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.

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

Häufigkeit „unbekannt“: „suizidale Gedanken, suizidales Verhalten“

„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“).““

Gebrauchsinformation:

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

Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression

Wenn Sie depressiv sind, 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. Bitten Sie diese Personen, diese Packungsbeilage zu lesen. Fordern Sie sie auf Ihnen mitzuteilen, wenn sie den Eindruck haben, dass sich Ihre Depression verschlimmern oder wenn sie sich Sorgen über Verhaltensänderungen bei Ihnen machen.“

„Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

Häufigkeit „unbekannt“: „suizidale Gedanken, suizidales Verhalten“

„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 /.../“)"

B) Für Arzneimittel, die außer zur Behandlung von Depressionen auch in anderen Indikationen zugelassen sind

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.

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

Häufigkeit „unbekannt“: „suizidale Gedanken, suizidales Verhalten“

„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“).““

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?“

Häufigkeit „unbekannt“: „suizidale Gedanken, suizidales Verhalten“

„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 /.../“)

Widersprüchliche Textpassagen sind zu streichen.

Begründung

Die o. g. Maßnahmen 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 12.12.2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 9 Abs. 1 des Gesetzes zur Reform des Versicherungsvertragsrechts vom 23.11.2007 (BGBl. I S. 2631) 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.

Nach den hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen ist es geboten, die Verkehrskreise über die korrekte Anwendung der Arzneimittel zu informieren, um mit der Anwendung verbundene Risiken so weit wie möglich zu vermindern.

Zur weiteren Begründung wird auf den Bewertungsbericht der Pharmakovigilanzarbeitsgruppe (PhVWP) des CHMP verwiesen. Er ist auf der BfArM-Homepage (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antidepressiva“ zu finden.

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.

Erläuterungen zum Bescheid

Bereits erfolgte Umsetzung

Wenn Ihre oben genannten Arzneimittel bereits die oben genannten Sicherheitsanforderungen vollständig erfüllen, d.h. Ihre aktuellen Produktinformationen die angeordneten Texte wörtlich enthalten und Sie dem BfArM bereits entsprechende Änderungsanzeigen oder Variations eingereicht haben, ist von Ihnen aus Anlass dieses Bescheides nichts zu veranlassen.

Arzneimittel mit Deutschland als Concerned Member State (CMS)

Für Ihre Arzneimittel mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) erfolgt dieser Bescheid nachrichtlich. Wenden Sie sich zur Umsetzung der Texte bitte an den Reference Member State (RMS).

Mitteilung der geänderten Texte

Zur Mitteilung der aktuellen, durch diesen Bescheid geänderten Texte der Fach- und Gebrauchsinformation wird gebeten, **Formblätter zu verwenden**. Sie sind auf der **BfArM-Homepage** (<http://www.bfarm.de>) unter „Pharmakovigilanz/ Stufenplanverfahren/ Antidepressiva“ verfügbar.

Hinweis: Absetzerscheinungen bei SSRI und Venlafaxin

Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Passagen zu Absetzerscheinungen für die Wirkstoffe *Citalopram*, *Escitalopram*, *Fluoxetin*, *Fluvoxamin*, *Paroxetin*, *Sertralin* und *Venlafaxin*, die im Oktober 2005 von der PhVWP beschlossen wurden, weiterhin Bestand haben (siehe Anlage). Darüber hinaus gehende Hinweise auf Absetzerscheinungen bleiben davon unberührt. Für Paroxetin ist hinsichtlich Absetzerscheinungen/Akathisie der Mustertext des BfArM maßgeblich.

Die Umsetzung der Texte zu Absetzerscheinungen kann zeitgleich mit den Textänderungen aus diesem Bescheid angezeigt werden, sofern dies nicht bereits auf frühere Schreiben des BfArMs zu SSRI und Venlafaxin hin erfolgt ist.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

(Dr. A. Thiele)

Anlage

Anlage:

Hinweise auf Absetzerscheinungen bei SSRI und Venlafaxin

(Zum 10.03.2009 noch aktuelle Teile des Beschlusses der PhVWP vom Oktober 2005)

Fachinformation

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

„Absetzsymptome bei Beendigung einer Behandlung mit SSRIs

Ein plötzliches Absetzen sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit /.../ sollte die Dosis über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen schrittweise reduziert werden, um das Risiko von Absetzerscheinungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Falls nach Dosisverringern oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.“

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akathisie/psychomotorische Unruhe

Die Anwendung von /.../ wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.

Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko von Absetzreaktionen kann von mehreren Faktoren abhängen, einschließlich Dauer der Behandlung, Dosis und Geschwindigkeit der Dosisreduktion. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein.

Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf, aber in sehr seltenen Fällen wurde von solchen Symptomen bei Patienten nach unbeabsichtigtem Auslassen einer Dosis berichtet. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit /.../ die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe „Absetzreaktionen bei Beendigung der Behandlung mit SSRIs“ im Abschnitt 4.2).“

4.8 Nebenwirkungen

„Erkrankungen des Nervensystems

selten: psychomotorische Unruhe/Akathisie (siehe Abschnitt 4.4),“

„Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit /.../:

Das Absetzen von /.../ führt, insbesondere wenn es abrupt geschieht, häufig zu Absetzreaktionen. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen [*weitere Absetzreaktionen, die in Verbindung mit SSRIs aufgetreten sind, sind zu ergänzen*]. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger andauern (siehe Abschnitt 4.4). Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit /.../ nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).“

Gebrauchsinformation

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

- Akathisie/ psychomotorische Unruhe
Die Anwendung von /.../ wurde mit der Entwicklung von Akathisien in Verbindung gebracht, die charakterisiert sind durch eine subjektiv unangenehme oder als quälend erlebte Ruhelosigkeit und Notwendigkeit sich zu bewegen, oft zusammen mit einer Unfähigkeit still zu sitzen oder still zu stehen. Dies tritt am ehesten während der ersten Behandlungswochen auf. Für Patienten, bei denen solche Symptome auftreten, kann eine Dosiserhöhung schädlich sein.
- Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit einem Serotoninwiederaufnahmehemmer
Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf, besonders wenn die Behandlung plötzlich abgebrochen wird (siehe Abschnitt Nebenwirkungen). Das Risiko von Absetzsymptomen kann von verschiedenen Faktoren abhängig sein, einschließlich der Behandlungsdauer, der Dosis und der Geschwindigkeit der Dosisverringering. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein. Sie treten normalerweise innerhalb der ersten Tage nach Absetzen der Behandlung auf. Im Allgemeinen bilden sich diese Symptome von selbst zurück und klingen innerhalb von 2 Wochen ab. Bei einigen Personen können sie länger anhalten (2-3 Monate oder länger). Es wird daher empfohlen bei einer Beendigung der Behandlung mit /.../ die Dosis über einen Zeitraum von mehreren Wochen oder Monaten schrittweise zu reduzieren, entsprechend den Bedürfnissen des Patienten (siehe Abschnitt „Wie ist /.../ einzunehmen / anzuwenden?“).

Dosierung

„Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit /.../:

Ein plötzliches Absetzen der Behandlung sollte vermieden werden. Bei Beendigung einer Behandlung mit /.../ sollte die Dosis schrittweise über einen Zeitraum von mindestens ein bis zwei Wochen reduziert werden, um das Risiko von Absetzreaktionen zu verringern. Wenn nach einer Dosisverringering oder Absetzen des Arzneimittels stark beeinträchtigende Absetzerscheinungen auftreten, sollte erwogen werden, die zuletzt eingenommene Dosis erneut einzunehmen, um diese dann nach Anweisung des Arztes in nunmehr kleineren Schritten zu reduzieren.“

Nebenwirkungen

„Erkrankungen des Nervensystems

selten: psychomotorische Unruhe/Akathisie (Unfähigkeit zum ruhigen Sitzenbleiben) (s. Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../“)

„Absetzreaktionen bei Beendigung einer Behandlung mit /.../:

Absetzreaktionen treten bei einer Beendigung der Behandlung häufig auf. Schwindelgefühl, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesien), Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und intensiver Träume), Erregtheit oder Angst, Übelkeit und/ oder Erbrechen, Zittern und Kopfschmerzen sind die am häufigsten berichteten Reaktionen. Im Allgemeinen sind diese Symptome leicht bis mäßig schwer und gehen von selbst zurück, bei einigen Patienten können sie jedoch schwerwiegend sein und länger bestehen bleiben. Es wird daher geraten, wenn eine Behandlung mit /.../ nicht mehr erforderlich ist, die Dosis schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitte 2 und 3).“