



**ENDGÜLTIGES GUTACHTEN DES AUSSCHUSSES FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN
GEMÄSS ARTIKEL 12 DER RICHTLINIE 75/319/EWG, LETZTGÜLTIGE FASSUNG**

Produktbezeichnungen:	<i>siehe beiliegende Liste</i>
INN:	Naftidrofuryl
Stärke:	<i>siehe beiliegende Liste</i>
Darreichungsform:	Lösung zur Infusion
Verabreichungsweg:	parenteral

Zusammenfassung

Das Großherzogtum Luxemburg hat mit Schreiben vom 22. Februar 1995 das Verfahren gemäß Artikel 12 der Richtlinie des Rates 75/319/EWG, letztgültige Fassung, eingeleitet (Schreiben liegt diesem Gutachten bei).

Der Ausschuß für Arzneispezialitäten beriet auf seiner Sitzung vom 15. März 1995 über die Angelegenheit und benannte einen britischen Berichterstatter und einen österreichischen Mitberichterstatter. Auf dieser Sitzung prüfte der Ausschuß eine Liste von Fragen, die den Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen gestellt werden sollten. Diese Liste wurde am 22. März 1995 vom Berichterstatter verteilt und am 27. März 1995 vom Ausschuß für Arzneispezialitäten im schriftlichen Verfahren gebilligt (Fragen liegen diesem Gutachten bei).

Der Berichterstatter legte diese Fragen am 28. März 1995 den Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen vor, die die Mitgliedstaaten auf die Anfrage des Berichterstatters vom 15. März 1995 genannt hatten. Am 10. April 1995 ersuchte der Berichterstatter die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die Fragen bis zum 28. April 1995 zu beantworten.

Gemäß dem Zeitplan, den der Ausschuß für Arzneispezialitäten auf seiner Sitzung am 26. und 27. April 1995 vereinbart hatte, verteilte der Berichterstatter den Entwurf des Beurteilungsberichts am 22. Mai 1995 an andere Mitglieder des Ausschusses für Arzneispezialitäten und an die betroffenen Unternehmen. Die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz befaßte sich auf ihrer Sitzung vom 1. Juni 1995 mit der Angelegenheit (CPMP/207/95 liegt bei).

Auf seiner Sitzung vom 7. bis 8. Juni 1995 nahm der Ausschuß für Arzneispezialitäten sein Gutachten an, nach dem die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Naftidrofuryl zurückgenommen werden sollten (Gutachten und Beurteilungsbericht CPMP/345/95 liegen diesem Gutachten bei).

Am 23., 26., 28. und 29. Juni sowie am 4. Juli 1995 teilten Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen mit, daß sie Widerspruch einlegen. Sie legten die Begründung für ihren Widerspruch gemeinsam am 11. August 1995 vor.

Während des Widerspruchsverfahrens reichten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen keine neuen Daten ein.

Der deutsche Berichterstatter erstellte nach seiner Benennung auf der Sitzung des Ausschusses für Arzneispezialitäten vom 11. bis 13. Juli 1995 einen Entwurf eines Beurteilungsberichts. Dieser wurde am 7. September 1995 an andere Ausschußmitglieder weitergeleitet und sah vor, daß die Schlußfolgerungen des Gutachtens vom 8. Juni 1995 beibehalten werden sollten. Der Beurteilungsbericht (CPMP/624/95) liegt diesem Gutachten bei.

Begründung für den Widerspruch

Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Begründung für den Widerspruch kann wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Die Entscheidung zum Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen basiert auf Artikel 11, der sich von Artikel 5 der Richtlinie des Rates 65/65/EWG unterscheidet; in letzterem werden Gründe für die Ablehnung von Anträgen auf Genehmigungen für das Inverkehrbringen festgelegt. Daher ist es beim Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht Sache des Antragstellers, die Wirksamkeit nachzuweisen;
2. es gab keinen oder nur einen unzureichenden Nachweis für die angeblich schädlichen Wirkungen von Naftidrofuryl;
3. moderne biometrische Verfahren können nicht für den Nachweis der Wirksamkeit von Naftidrofuryl verwendet werden.

Endgültiges Gutachten

Unter Berücksichtigung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten Begründung für den Widerspruch ist der Ausschuß für Arzneispezialitäten folgender Auffassung:

1. Die Beweislast (Nachweis der Wirksamkeit) liegt beim Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und nicht, wie in der Begründung für den Widerspruch dargelegt wird, bei den zuständigen einzelstaatlichen Behörden (siehe Beurteilungsbericht CPMP/624/95 III 3.3);
2. die potentiell schädlichen Nebenwirkungen von Naftidrofuryl sind ausreichend belegt (siehe Beurteilungsbericht CPMP/624/95 III 3.2);
3. Im Widerspruchsverfahren wurden keine neuen Daten eingereicht, und es liegt keine methodisch akzeptable Studie zum Nachweis der Wirksamkeit vor (siehe Beurteilungsbericht CPMP/624/95 III 3.1).

Der Ausschuß für Arzneispezialitäten ist außerdem der Auffassung, daß die Aufnahme weiterer Vorsichtsmaßnahmen und Gegenanzeigen in die Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht ausreichen würde, um das Risiko zu senken.

Unter Berücksichtigung seines Gutachtens vom 8. Juni 1995 und der am 11. August 1995 eingereichten Begründung für den Widerspruch ist der Ausschuß für Arzneispezialitäten der Auffassung, daß die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller im Anhang zu diesem endgültigen Gutachten aufgeführten Arzneimittel zurückgenommen werden sollte.

Dieses Gutachten wird der Kommission der Europäischen Gemeinschaften, den Mitgliedstaaten und den obengenannten Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen zusammen mit einem Bericht, der die Beurteilung des Arzneimittels und die Gründe für seine Schlußfolgerungen angibt, sowie mit seinen Anhängen und Anlagen übermittelt.

London, 19. Oktober 1995

Prof. J. M. Alexandre
Vorsitzender, im Namen des Ausschusses für Arzneispezialitäten

ANHANG

Wissenschaftliche Schlußfolgerungen der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln auf der Grundlage eines Gutachtens des Ausschusses für Arzneispezialitäten gemäß Artikel 12 der Richtlinie des Rates 75/319/EWG vom 20. Mai 1995¹

SICHERHEIT

Es gibt ernste Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der parenteralen Infusion von Naftidrofuryl (200 mg/10 ml), insbesondere im Hinblick auf schwerwiegende kardiovaskuläre und neurologische Reaktionen. Die Sicherheitsmarge für dieses Produkt wird für zu gering gehalten und wurde nicht bei Patienten mit schwerer peripherer arterieller Verschußkrankheit definiert. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben zwar weitere Vorsichtsmaßnahmen und Gegenanzeigen aufgenommen, um den festgestellten Risikofaktoren Rechnung zu tragen und so die Wahrscheinlichkeit der Toxizität zu senken, doch es ist zu bezweifeln, daß diese unter normalen Anwendungsbedingungen befolgt werden.

WIRKSAMKEIT

Die Wirksamkeit der parenteralen Infusion von Naftidrofuryl (200 mg/10 ml) bei der Behandlung von Ruheschmerzpatienten mit schwerer peripherer arterieller Verschußkrankheit war nicht nachgewiesen. Es gibt bestenfalls eine gewisse nicht nachgewiesene Schmerzlinderung im Vergleich zu Placebo. Patienten, bei denen Chirurgie oder Angioplastik angezeigt wäre, verschafft konventionelle Analgesie angemessene Schmerzlinderung. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben nicht nachgewiesen, daß die verringerte Anwendung konventioneller Analgetika kurzfristig von klinischem Nutzen ist. Daher kam man zu der Auffassung, daß sie bei der Behandlung dieser Krankheit nicht angebracht ist.

Angesichts der Notwendigkeit von Pharmakotherapie bei etwa 10 % der Patienten mit irreversibler kritischer Ischämie der Extremitäten und angesichts der Tatsache, daß viele dieser Patienten unter multiplen Beschwerden leiden, würde die Zahl der Gegenanzeigen, die zur Erhöhung der Sicherheit der parenteralen Infusion von Naftidrofuryl (200 mg/10 ml) notwendig sind, die therapeutischen Indikationen begrenzen.

SCHLUßFOLGERUNG

Die Studien konnten die Wirksamkeit bei der vorgeschlagenen Indikation und bei der Dosierung (200 mg/10 ml), die in der Zusammenfassung der Produktmerkmale gemäß Artikel 4 a der Richtlinie des Rates 65/65/EWG² vom 26. Januar 1965 genannt ist, nicht nachweisen; es gibt ernste Bedenken hinsichtlich der Sicherheit parenteraler Infusionen in der vorgeschlagenen Dosierung unter normalen klinischen Anwendungsbedingungen. Daher empfiehlt die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses, parenterale Infusionen von Naftidrofuryl (200 mg/10 ml) vom Markt zu nehmen.

¹ ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 13, zuletzt geändert durch Richtlinie 93/39/EWG vom 14.6.1993, ABl. Nr. L 214 vom 24.8.1993, S. 22

² ABl. Nr. 22 vom 9.2.1965, S. 369, zuletzt geändert durch Richtlinie des Rates 93/39/EWG vom 14.6.1993, ABl. Nr. L 214 vom 24.8.1993, S. 22