

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Dextropropoxyphen-haltige Arzneimittel mit Genehmigung für das Inverkehrbringen in der Europäischen Union

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke/ Dextropropoxyphen/ Paracetamol/Koffein</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Griechenland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injektionslösung	Intramuscular, intravenous
Griechenland	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injektionslösung	Intramuskuläre, intravenöse Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DAS AUSSETZEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON DEXTROPROPOXYPHEN-HALTIGEN ARZNEIMITTELN (siehe Anhang I)

Arzneimittel, die Dextropropoxyphen (als Einzelbestandteil oder in Kombination mit Paracetamol oder Paracetamol/Koffein) enthalten, werden zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen angewendet und sind derzeit in mehreren Mitgliedstaaten zugelassen. In den verschiedenen Mitgliedstaaten unterscheiden sich die genehmigten Anwendungsgebiete erheblich von „mittelstarken bis starken Schmerzen“, „leichten bis mittelstarken Schmerzen“ bis zu „akuten und chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache“.

Aufgrund von Belegen für schädliche Wirkungen aus Meldungen über tödliche Überdosierungen, voneinander abweichenden Sicherheitsprüfungen und früheren aufsichtsbehördlichen Maßnahmen in mehreren Mitgliedstaaten hat die Europäische Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, eingeleitet, um diese Frage der öffentlichen Gesundheit für Dextropropoxyphen- und Paracetamol-haltige Arzneimittel zu untersuchen, und daher die Angelegenheit am 30. November 2007 an den CHMP verwiesen.

Nach Abwägung der Hauptbedenken des CHMP in Bezug auf die Toxizität von Dextropropoxyphen angesichts dessen geringer therapeutischer Breite, seiner Nebenwirkungen auf das kardiorespiratorische System und der mangelnden Informationen über die Anwendung von Dextropropoxyphen als Einzelbestandteil in Arzneimitteln vereinbarte die Europäische Kommission am 31. März 2009 eine Ausweitung des Befassungsverfahrens auf zugelassene Arzneimittel, die ausschließlich Dextropropoxyphen enthalten.

Der CHMP prüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten im Hinblick auf die oben erwähnten Bedenken sowie die aus Mitgliedstaaten vorliegenden Daten über Arzneimittelvergiftungen im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen und die Untersuchung verdächtiger Todesfälle in den Ländern.

Wirksamkeit

Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit sind aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten, z. B. einer fehlenden Berechnung der Stichprobengröße bei der Mehrzahl der Doppelblindstudien zu akuten Schmerzen und fehlenden Daten zur Langzeitwirksamkeit, von begrenztem Wert, um die Anwendung von Dextropropoxyphen und Paracetamol in einer Fixkombination als Langzeitbehandlung zu unterstützen.

Auch wenn sich die vorliegenden Metaanalysen überwiegend auf Einzeldosisstudien bezogen, boten diese Daten auch weitergehende Einblicke in die Wirksamkeit Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel. Bei einer Einzelgabe von 65 mg Dextropropoxyphen bei postoperativen Schmerzen betrug die Zahl der Patienten, die behandelt werden mussten (NNT), um im Vergleich zu Placebo eine Schmerzlinderung von mindestens 50 % über 4-6 Stunden zu erzielen, 7,7 (95%-Konfidenzintervall 4,6-22). Dies bedeutet, dass es bei einem von acht Patienten mit mittelstarken bis starken Schmerzen unter 65 mg Dextropropoxyphen zu einer Schmerzlinderung um mindestens 50 % kam, die unter Placebo so nicht eingetreten wäre. Für die entsprechende Dosis Dextropropoxyphen in Kombination mit Paracetamol 650 mg betrug die NNT im Vergleich zu Placebo 4,4 (3,5-5,6), was auf eine höhere Wirksamkeit schließen lässt.

Bei akuten Schmerzen schien die Fixkombination aus Dextropropoxyphen und Paracetamol ein wirksames Analgetikum zu sein. Dies ist zu erwarten, da Paracetamol allein bereits ein wirksames Analgetikum ist. Allerdings liefern die klinischen Studien keine eindeutigen Hinweise auf eine überlegene Wirksamkeit der Dextropropoxyphen-Paracetamol-Kombination im Vergleich zu normalen therapeutischen Dosierungen

von Paracetamol allein, da in den Studien, in denen eine Überlegenheit gegenüber monotherapeutischem Paracetamol angedeutet wurde, Paracetamol in subtherapeutischen Dosierungen angewendet wurde. Auch Ibuprofen-Einzelgaben haben sich bei der Behandlung starker postoperativer Schmerzen nachweislich als wirksamer erwiesen. Die Wirksamkeit von Tramadol war unter diesen Bedingungen gleichwertig.

Bei chronischen Schmerzen erwiesen sich Paracetamol in Kombination mit einem anderen Opioid (z. B. Paracetamol und Codeinphosphat in fixer Kombination) oder Kombinationen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) mit einem anderen Opioid als Dextropropoxyphen als mindestens ebenso wirksam wie die Fixkombination von Dextropropoxyphen und Paracetamol.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil der Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimittel insgesamt basiert auf umfangreichen Erfahrungen aus Anwendungsbeobachtungen (mehr als 40 Jahre).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang waren u. a. Leber- und Gallenerkrankungen, Erkrankungen der Haut, allgemeine Erkrankungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Herzerkrankungen.

Das entscheidende Sicherheitsproblem bei Dextropropoxyphen ist jedoch seine sehr geringe therapeutische Breite unter normalen Anwendungsbedingungen: Nach einer Überdosierung setzen schnell Herzrhythmusstörungen (die mit Naloxon nicht beseitigt werden können) und Opioid-Nebenwirkungen (wie zum Beispiel Atemdepression) ein, die oft tödlich enden – es gibt Hinweise darauf, dass die Rate der Fälle mit tödlichem Ausgang höher als beispielsweise bei trizyklischen Antidepressiva ist.

Die geringe therapeutische Breite bedeutet, dass eine versehentliche Überdosierung unter normalen Anwendungsbedingungen durchaus möglich ist, besonders bei Patienten unter bestimmten Begleitarmitteln oder in Kombination mit bereits einer geringen Menge Alkohol.

Seit die Nutzen-Risiko-Bewertungen von Arzneimitteln, die Dextropropoxyphen enthalten, 2005 im Vereinigten Königreich, in Schweden, Frankreich und Irland durchgeführt wurden und im Anschluss daran die Fixdosiskombination (Paracetamol + Dextropropoxyphen) im Vereinigten Königreich, in Schweden und Irland vom Markt genommen wurde, sind viele wichtige neue Sicherheitsinformationen verfügbar geworden.

Insbesondere lieferten umfassendere Sterblichkeitsdaten auf nationaler Ebene aus Frankreich, vor allem rechtsmedizinisch-toxikologische Untersuchungsergebnisse, Hinweise auf eine wesentlich höhere Anzahl von Todesfällen im Zusammenhang mit der Anwendung von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln, als früher geschätzt wurde.

Auch in Irland ergab eine 2009 durchgeführte Analyse weiterer Daten der Alcohol and Drug Research Unit des Health Research Board eine erhebliche Untererfassung von Todesfällen in Verbindung mit Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln - die ermittelte Anzahl der Fälle mit Todesfolge war fünfzehn Mal so hoch wie früher angegeben.

Forschungsarbeiten im Vereinigten Königreich belegten ebenfalls den Nutzen der Marktrücknahme von Dextropropoxyphen – mit klaren Belegen für eine Abnahme der Anzahl der Todesfälle in Verbindung mit Dextropropoxyphen, jedoch ohne Anstieg der Sterblichkeit durch Vergiftungen mit anderen häufig verwendeten Analgetika.

Nach Prüfung aller vorliegenden Daten gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die aus den Datenquellen (spontane Meldungen, gerichtsmedizinische Zentren und Giftzentralen, nationale Sterblichkeitsstatistiken) hervorgehenden unterschiedlichen Zahlen insgesamt eine erhebliche Anzahl von Todesfällen ergaben, bei denen Dextropropoxyphen in toxischen Werten vorlag.

Auf der Grundlage der verfügbaren Datenquellen war der CHMP der Ansicht, dass die spontanen Meldungen die Anzahl der im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen berichteten Todesfälle signifikant unzureichend widerspiegeln. Weiterhin war der CHMP der Auffassung, dass auch die in nationalen Giftzentralen erhobenen Daten in diesem Kontext Beschränkungen unterliegen, da Dextropropoxyphen extrem schnell (innerhalb von weniger als einer Stunde) zum Tod führen kann. Verstirbt der Patient, bevor er ärztlich versorgt werden kann, ist es unwahrscheinlich, dass die Giftzentrale verständigt wird. Daher stammen die zuverlässigsten Daten aus gerichtsmedizinischen Untersuchungen und nationalen Sterblichkeitsstatistiken, und eine vollständige Überprüfung der tödlichen Überdosierungen im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen (allein und in Kombination mit Paracetamol/Koffein) stützte die Hauptbedenken bezüglich der tödlichen Toxizität Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite.

Die Verfügbarkeit einer parenteralen Formulierung könnte als weitere Behandlungsoption betrachtet werden, da sie wohl das Risiko einer unbeabsichtigten Überdosierung (durch Mehreinnahme des Patienten aufgrund mangelnder Wirksamkeit) und einer beabsichtigten Überdosierung (je nachdem, wo die Vorräte aufbewahrt wurden) verringern würde. Der CHMP vertrat jedoch die Auffassung, dass parenterale Opioide an sich mit weiteren erheblichen Risiken verbunden sind, z. B. mit Missbrauch/Abhängigkeit und Abzweigung, die allesamt auch große Probleme darstellen.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung umfassten die Einschränkung der Verwendung des Arzneimittels (d. h. Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um den Patientenkreis zu beschränken, oder Verringerung der Packungsgröße), die Änderung der Dosierung (z. B. Verringerung der Dosis bei älteren Patienten) und die Hinzufügung weiterer Warnhinweise (z. B. in Bezug auf die gleichzeitige Verwendung mit Alkohol, die Abhängigkeit und Toleranz, die Kombination mit anderen zentral wirkenden Analgetika und die Überdosierung bei Kindern).

Unberücksichtigt blieb jedoch die Notwendigkeit der Überprüfung nationaler Sterblichkeitsdaten, und insbesondere Daten aus der forensischen Pathologie, um sicherzustellen, dass die Maßnahmen zur Risikominimierung wirksam sind: Mit Hilfe von routinemäßig (spontan) erfassten Daten kann die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung aufgrund der erheblichen Untererfassung selbst von schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich Todesfällen, nicht beurteilt werden. Außerdem war es in einigen Mitgliedstaaten sowohl schwierig als auch zeitraubend, die einschlägigen Daten für die Zwecke des Artikel-31-Verfahrens zu erfassen, und es wäre unpraktisch und mittelfristig unmöglich, die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung in diesen Ländern zu überwachen.

Abgesehen von den verschärften Warnhinweisen und umfassenderen Gegenanzeigen, die von einigen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurden, entsprachen die sonstigen Vorschläge für Änderungen in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und den Packungsbeilagen – zum Beispiel in Bezug auf das Anwendungsgebiet – den bestehenden Unterschieden in Europa und waren häufig intern nicht einheitlich.

Nutzen/Risiko-Verhältnis

Die vorliegenden Daten belegen eine nur begrenzte Wirksamkeit Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel zur symptomatischen Schmerzbehandlung. Während manche Patienten die Arzneimittel für die Schmerzbehandlung hilfreich finden, liefern die Ergebnisse aus klinischen Studien keine Belege für die überlegene Wirksamkeit von Dextropropoxyphen allein oder in Kombination mit Paracetamol im Vergleich zu normalen therapeutischen Dosierungen einfacher Analgetika. Des Weiteren war es aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Wirksamkeit nicht möglich, eindeutige Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln als Langzeittherapie zu ziehen.

Auch wenn die spontanen Meldungen darauf schließen ließen, dass das Sicherheitssignal in Bezug auf die Überdosierung nicht signifikant war, bestätigten andere, umfassendere Daten, insbesondere aus gerichtsmedizinischen Zentren und nationalen Sterblichkeitsstatistiken, dass das Risiko einer unbeabsichtigten tödlichen Überdosierung unter normalen Anwendungsbedingungen im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln ein großes Problem darstellt, hauptsächlich aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite und des hohen Prozentsatzes von Fällen mit tödlichem Ausgang. Die aus den verfügbaren Datenquellen (spontane Meldungen, gerichtsmedizinische Zentren und Giftzentralen, nationale Sterblichkeitsstatistiken) vorgelegten unterschiedlichen Zahlen ergaben eine insgesamt signifikante Anzahl von Todesfällen, bei denen Dextropropoxyphen in toxischen Werten vorlag. Ein erheblicher Anteil der tödlichen Überdosierungen ist unbeabsichtigt – sie treten unter normalen Anwendungsbedingungen für die zugelassene Schmerzindikation auf – und allein schon diese Fälle haben erhebliche Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit.

In Anbetracht des komplexen Zusammenhangs, in dem Fälle tödlicher Überdosierung unter normalen Anwendungsbedingungen auftraten sowie angesichts der geringen therapeutischen Breite und des potenziell raschen Todeseintritts vertrat der CHMP die Auffassung, dass die oben vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, d. h. die Einengung der Anwendungsgebiete, die Verringerung der Packungsgrößen und/oder die Aufnahme weiterer Warnhinweise zur Sicherheit und Gegenanzeigen (über die derzeit in der Produktinformation enthaltenen hinaus) nicht in der Lage wären, die Risiken auf ein vertretbares Maß zu verringern.

Auch wenn eine parenterale Formulierung von Dextropropoxyphen als weitere Behandlungsoption betrachtet werden könnte, sind parenterale Opioide an sich mit weiteren erheblichen Risiken, z. B. Missbrauch/Abhängigkeit und Abzweigung, verbunden, was angesichts der mangelnden Belege für die Wirksamkeit nur schwer zu rechtfertigen sein dürfte.

Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit und des signifikanten Risikos einer tödlichen Überdosierung (insbesondere unbeabsichtigter Überdosierungen) vertrat der CHMP die Auffassung, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln negativ war. Daher empfahl der CHMP die Rücknahme aller Genehmigungen für das Inverkehrbringen Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel.

Eine Gruppe von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen war mit der Empfehlung, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zurückzunehmen, nicht einverstanden und beantragte die Überprüfung des Gutachtens.

Unter Berücksichtigung der von der Gruppe von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen in schriftlicher Form und in einer Anhörung vorgelegten ausführlichen Gründe für die Überprüfung, stellte der CHMP fest, dass das Design der vorgeschlagenen klinischen Studie zum Nachweis der überlegenen Wirksamkeit der Dextropropoxyphen-Paracetamol-Kombination gegenüber Paracetamol allein fehlerhaft ist, und sogar eine gut konzipierte Studie das Nutzen/Risiko-Verhältnis Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel in Anbetracht der geringen therapeutischen Breite nicht ändern würde.

Daher kam der CHMP mehrheitlich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln negativ ist und dass das Gutachten vom 25. Juni 2009 für oral/rektal zu verabreichende Dextropropoxyphen-haltige Arzneimittel nicht revidiert werden sollte, und empfahl die Widerrufung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 15 Monaten nach der Entscheidung der Kommission, um Patienten auf sicherere Alternativen umstellen zu können. Hierbei sind die breite klinische Anwendung Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel und die umfangreiche Exposition von Patienten in einigen Mitgliedstaaten zu bedenken.

Obwohl das Risiko einer tödlichen Überdosierung besteht, stellte der CHMP fest, dass es bei den parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln begrenzt ist, weil diese Arzneimittel im Krankenhaus (durch medizinisches Fachpersonal) verabreicht werden und als verschreibungspflichtige Betäubungsmittel (in den Mitgliedstaaten, wo das Arzneimittel zugelassen ist) klassifiziert sind und keine Belege für tödliche Überdosierungen, insbesondere unbeabsichtigte Überdosierungen, dieser parenteralen Darreichungsformen vorliegen. Dennoch berücksichtigte der CHMP auch die gut belegte geringe therapeutische Breite sowie weitere bekannte Risiken in Verbindung mit der Anwendung von parenteralen Opioiden und möglicherweise auch in Verbindung mit der Anwendung von parenteralem Dextropropoxyphen, wie zum Beispiel Missbrauch und Abhängigkeit, und angesichts der Tatsache, dass die Wirksamkeit parenteraler Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel nicht nachgewiesen wurde, kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis der parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimittel negativ war, und empfahl die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb von 15 Monaten nach der Entscheidung der Kommission, um es medizinischem Fachpersonal zu ermöglichen, sich auf eine mögliche Umstellung auf die Verwendung alternativer Arzneimittel vorzubereiten. Damit die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgehoben werden kann, müssten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Nachweise über eine Patientenpopulation liefern, bei der das Nutzen/Risiko-Verhältnis der parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimittel positiv ist.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSSETZUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat das Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, für Dextropropoxyphen-haltige Arzneimittel geprüft.
- Der Ausschuss prüfte die Begründung für die Überprüfung, die am 15. Juli 2009 von einer Gruppe von Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht wurde, sowie die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei einer Anhörung am 20. Oktober 2009 gelieferten Informationen und die wissenschaftliche Erörterung innerhalb des Ausschusses.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die Wirksamkeit von parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln nicht nachgewiesen ist.
- Der Ausschuss überprüfte das Risiko tödlicher Überdosierungen von Dextropropoxyphen. Der Ausschuss stellte fest, dass dieses Risiko bei den parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln begrenzt ist, weil diese Arzneimittel im Krankenhaus (durch medizinisches Fachpersonal) verabreicht werden und als verschreibungspflichtige Betäubungsmittel (in den Mitgliedstaaten, wo das Arzneimittel zugelassen ist) klassifiziert sind. Der Ausschuss berücksichtigte jedoch die geringe therapeutische Breite von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln. Außerdem berücksichtigte der Ausschuss weitere bekannte Risiken in Verbindung mit der Anwendung von parenteralen Opioiden, wie zum Beispiel die Gefahr des Missbrauchs und der Abhängigkeit.
- Der Ausschuss stellte abschließend fest, dass die Risiken, die mit der Anwendung von parenteralen Dextropropoxyphen-Arzneimitteln bei der Behandlung symptomatischer Schmerzen verbunden sind, gegenüber dem potenziellen Nutzen überwiegen, da die Wirksamkeit nicht nachgewiesen worden ist.

Nach Prüfung der Angelegenheit, wie im beigefügten Beurteilungsbericht des Befassungsverfahrens beschrieben, empfahl der CHMP die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller in Anhang 1 genannter parenteraler Arzneimittel innerhalb von 15 Monaten nach der Entscheidung der Kommission, um es medizinischem Fachpersonal zu ermöglichen, sich auf eine mögliche Umstellung auf die Verwendung alternativer Arzneimittel vorzubereiten. Damit die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgehoben werden kann, müsste der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Nachweise über eine Patientenpopulation liefern, bei der das Nutzen/Risiko-Verhältnis der parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimittel positiv ist.

ANHANG III
BEDINGUNG FÜR DIE AUFHEBUNG DER AUSSETZUNG

Damit die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgehoben werden kann, haben die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden Folgendes vorzulegen:

- Nachweise über eine Patientenpopulation, bei der das Nutzen/Risiko-Verhältnis der parenteralen Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimittel positiv ist.