

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>
Belgien	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Zypern	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Zypern	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Zypern	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Zypern	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Zäpfchen	Rektale Anwendung
Frankreich	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Zydus France 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	Dextropropoxyphene Paracetamol Zydus	30 mg/400 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Ranbaxy Pharmacie Generiques 1115 Quai de Dion Bouton Immeuble Avant Seine 92816 Puteaux Cédex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Rpg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	TEVA Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Teva	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Zydus France 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Zydus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen

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>
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablette	zum Einnehmen
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsel	zum Einnehmen
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablette	zum Einnehmen
Norwegen	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablette	zum Einnehmen
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Überzogene Tablette	zum Einnehmen

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>
Belgien	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Hartkapsel, retardiert	zum Einnehmen
Dänemark	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Dänemark	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Überzogene Tablette	zum Einnehmen
Dänemark	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Hartkapsel, retardiert	zum Einnehmen
Dänemark	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Finnland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Finnland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Hartkapsel, retardiert	zum Einnehmen
Finnland	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablette	zum Einnehmen

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 10439 Greece	Romidon	65 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Niederlande	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Zum Einnehmen
Spanien	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Hartkapsel, retardiert	Zum Einnehmen
Schweden	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Schweden	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Hartkapsel	Zum Einnehmen
Schweden	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablette	Zum Einnehmen
Schweden	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE
RÜCKNAHME DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DIE VON DER
EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR VORGELEGT WURDEN**

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, einschließlich Änderungen, eingeleitet, um diese Frage der öffentlichen Gesundheit für Dextropropoxyphen- und Paracetamol-haltige Arzneimittel zu untersuchen und hat daher die Angelegenheit am 30. November 2007 an den CHMP überwiesen.

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 mangelnder 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 feststehenden Kombination 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 % zu erzielen, 7,7 (95%-Konfidenzintervall 4,6-22) über 4-6 Stunden. 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 feststehende Kombination 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 feststehender Kombination) oder Kombinationen eines nicht steroidalen Antirheumatikums (NSAR) mit einem anderen Opioid als Dextropropoxyphen als mindestens ebenso wirksam wie die feststehende Kombination 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.

Die Hauptsorge im Hinblick auf die Sicherheit von Dextropropoxyphen gilt jedoch der sehr geringen therapeutischen Breite des Arzneimittels unter normalen Verwendungsbedingungen: nach Überdosierung setzen Herzrhythmusstörungen (die nicht mit Naloxon aufgehoben werden können) und Opioid-Nebenwirkungen (wie Atemdepression) sehr schnell ein und verlaufen oft tödlich. Es gibt Belege dafür, dass die Rate der Fälle mit tödlichem Ausgang höher ist als beispielsweise bei trizyklischen Antidepressiva.

Geringe therapeutische Breite bedeutet, dass eine unbeabsichtigte Überdosis insbesondere für Patienten mit bestimmten Begleitmedikationen oder in Kombination selbst mit einer kleinen Menge Alkohols eine reale Möglichkeit darstellt.

Seit den 2005 im Vereinigten Königreich, in Schweden, Frankreich und Irland durchgeführten Nutzen-Risiko-Prüfungen Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel, nach denen das Fix-Dosis-Kombinationspräparat (Paracetamol + Dextropropoxyphen) im Vereinigten Königreich, in Schweden und Irland vom Markt zurückgenommen wurde, ist eine große Anzahl bedeutender neuer Informationen über die Sicherheit verfügbar geworden.

Insbesondere umfangreichere Sterblichkeitsdaten auf nationaler Ebene aus Frankreich, vor allem gerichtsmedizinische Toxikologieergebnisse, lieferten Belege für eine signifikant höhere Anzahl von Todesfällen im Zusammenhang mit der Verwendung Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel, als zuvor geschätzt worden war.

Ebenso ergab die 2009 in Irland durchgeführte Analyse weiterer Daten von der Alcohol and Drug Research Unit (Forschungszentrale für Alkohol und Drogen) des Health Research Board (Gremium für Gesundheitsforschung) eine signifikante Untererfassung von Todesfällen im Zusammenhang mit

Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln. Dabei wurden fünfzehnfach höhere Fatalitätsraten festgestellt, als zuvor gemeldet wurden.

Die Forschung im Vereinigten Königreich zeigte ebenfalls die Vorteile der Rücknahme von Dextropropoxyphen vom Markt mit eindeutigen Belegen für die Senkung der Anzahl von Todesfällen im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen, aber ohne Anstieg der Sterblichkeit durch Vergiftung mit anderen üblichen Analgetika.

Nach Prüfung der 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 vorliegenden Datenquellen war der CHMP der Ansicht, dass spontane Meldungen die Anzahl der im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen berichteten Todesfälle signifikant unzureichend widerspiegeln. Darüber hinaus 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 Verwendungsbedingungen aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite.

Maßnahmen zur Risikominderung

Zu den von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung gehörten die Einschränkung der Anwendung des Arzneimittels (d. h. Änderungen der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, um die Population einzuschränken; Reduzierung der Packungsgröße), die Änderung der Dosierung (z. B. Reduzierung der Dosierung für ältere Patienten) und die Aufnahme weiterer Warnhinweise zur Sicherheit (z. B. bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol, Abhängigkeit und Verträglichkeit, Kombination mit anderen zentral wirkenden Analgetika und Überdosis bei Kindern).

Unberücksichtigt blieb jedoch die Notwendigkeit nationaler Sterblichkeitsdaten und insbesondere forensischer Pathologiedaten, um sicherzustellen, dass die Maßnahmen zur Risikominderung wirken: Aufgrund signifikanter Untererfassung sogar schwerer Nebenwirkungen, einschließlich Tod, ist es nicht möglich, routinemäßig erfasste (spontane) Daten zur Bewertung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominderung zu verwenden. Darüber hinaus war es in einigen Mitgliedstaaten sowohl schwierig als auch langwierig, die für die Zwecke des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 relevanten Daten zu erheben, und es wäre unpraktisch und mittelfristig nicht durchführbar, die Wirksamkeit der Aktivitäten zur Risikominderung in diesen Ländern zu kontrollieren.

Abgesehen von den von mehreren Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen verschärften Warnhinweisen und umfangreicheren Gegenanzeigen spiegelten die anderen Vorschläge zu Änderungen der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen (beispielsweise hinsichtlich des Anwendungsgebietes) die in Europa bestehenden Unterschiede wider und waren oft in sich nicht widerspruchsfrei: beispielsweise der Vorschlag, dass chronische Schmerzen ausdrücklich kontraindiziert sein sollten, im Zusammenhang mit einer Zusammenfassung der Merkmale

des Arzneimittels, die auch Hinweise zu Folgeverschreibungen, „die drei Monate nicht überschreiten sollten“, enthielt .

Es ist unwahrscheinlich, dass eine mögliche Maßnahme zur Risikominderung, nämlich eine reduzierte Packungsgröße (z. B. auf nur 10 Tabletten) signifikanten Nutzen für die Risikominderung hat, da die tödliche Dosis (insbesondere bei Einnahme zusammen mit Alkohol) unter 10 Tabletten liegt. Ferner ist es unwahrscheinlich, dass eine kleinere Packungsgröße zu kleineren Vorräten an Medikamenten zu Hause führt, da ein Patient, der wegen chronischer Schmerzen behandelt wird, durchaus die Tablettenmenge für einen Monat auf einmal bekommen könnte.

Ebenso ist es unwahrscheinlich, dass Vorschläge, die Tablettenmenge jeder Verschreibung auf höchstens 15 Tage oder einen Monat zu begrenzen, bevor eine Überprüfung durch den verschreibenden Arzt erforderlich ist, signifikanten Nutzen für die Risikominderung haben: der Patient hat immer noch Zugang zu einer bedeutenden großen Menge von mehr als der tödlichen Dosis.

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 unbeabsichtigter tödlicher Überdosierung unter normalen Verwendungsbedingungen 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 großer Teil der tödlichen Überdosierungen ist unbeabsichtigt und tritt unter normalen Verwendungsbedingungen bei der zugelassenen Schmerzindikation auf. Im Hinblick auf diese Fälle allein besteht eine signifikante Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit.

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

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 war und dass selbst eine gut angelegte Studie das Nutzen/Risiko-Verhältnis Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel angesichts der geringen therapeutischen Breite nicht ändern würde.

Daher kam der CHMP mit Mehrheit zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln negativ ist und dass das Gutachten vom 25. Juni 2009 nicht für oral/rektal zu verabreichende Dextropropoxyphen-haltige Arzneimittel revidiert werden sollte, und empfahl, dass die Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb der kommenden 15 Monate nach der Entscheidung der Kommission gelten soll, 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.

GRÜNDE FÜR DIE RÜCKNAHME DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat das Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, 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 vertritt die Auffassung, dass Dextropropoxyphen-haltige Arzneimittel bei der symptomatischen Schmerzbehandlung nur eine begrenzte Wirksamkeit zeigen.

- Der Ausschuss ist weiterhin der Ansicht, dass eine signifikante Zahl von Todesfällen gemeldet wurde, bei denen Dextropropoxyphen in toxischen Werten vorlag und die bestätigen, dass das Risiko einer unbeabsichtigten tödlichen Überdosierung im Zusammenhang mit Dextropropoxyphen-haltigen Arzneimitteln und ihre geringe therapeutische Breite ein großes Problem darstellen.

- Der Ausschuss gelangt in Anbetracht der vorliegenden Daten zu dem Schluss, dass das Risiko einer unbeabsichtigten tödlichen Überdosierung im Zusammenhang mit der Anwendung Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel bei der symptomatischen Behandlung von Schmerzen gegenüber den begrenzten Vorteilen überwiegt. Ferner vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung nicht in der Lage sind, die Risiken auf ein vertretbares Maß zu verringern.

Nach Prüfung der Angelegenheit, wie im beigefügten Beurteilungsbericht des Befassungsverfahrens beschrieben, empfiehlt der CHMP, dass die Rücknahme aller Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I aufgeführten oral/rektal zu verabreichenden Arzneimittel innerhalb der kommenden 15 Monate nach der Entscheidung der Kommission gelten soll, insbesondere, um Patienten auf sicherere Alternativen umzustellen. Hierbei sind die breite klinische Anwendung Dextropropoxyphen-haltiger Arzneimittel und die umfangreiche Exposition von Patienten in einigen Mitgliedstaaten zu bedenken.