

Fragen und Antworten zur Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln

Am 25. Juni 2009 schloss die Europäische Arzneimittelagentur eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln ab. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Dextropropoxyphen gegenüber seinen Risiken nicht überwiegt, und empfahl, alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln in der gesamten Europäischen Union zurückzunehmen.

Auf Ersuchen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterzog der CHMP sein Gutachten einer Überprüfung. Am 21. Oktober 2009 bestätigte der Ausschuss seine ursprüngliche Empfehlung, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die nicht parenteral angewendeten (Tabletten, Kapseln und Zäpfchen) Formen Dextropropoxyphen enthaltender Arzneimittel zurückgenommen werden sollten. Allerdings empfahl der CHMP, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die parenteral angewendete Form (Injektionslösung) auszusetzen, bis weitere Daten vorliegen.

Der Ausschuss empfahl, die Rücknahmen und Aussetzungen schrittweise in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen vorzunehmen.

Die Überprüfung erfolgte gemäß einem Verfahren nach „Artikel 31“¹.

Was ist Dextropropoxyphen?

Dextropropoxyphen ist ein Schmerzmittel, das zur Behandlung kurzzeitiger Schmerzen und von Langzeitschmerz (chronischem Schmerz) angewendet wird. Es handelt sich dabei um ein schwaches Opioid (Opioide sind mit Morphin verwandte Arzneimittel), welches Schmerz lindert, indem es auf Rezeptoren im Gehirn und Rückenmark einwirkt. Es ist seit etwa 40 Jahren sowohl allein als auch in Kombination als verschreibungspflichtiges Arzneimittel in Form von Tabletten, Kapseln, Zäpfchen und Injektionslösungen erhältlich.

Arzneimittel, die nur Dextropropoxyphen enthalten, sind in 10 Mitgliedstaaten (Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Spanien und Schweden) und Arzneimittel, die Dextropropoxyphen in Kombination mit Paracetamol (gelegentlich mit Koffein) enthalten, in sechs Mitgliedstaaten (Belgien, Zypern, Frankreich, Luxemburg, Malta und Portugal) sowie in Norwegen zugelassen.

Warum wurde Dextropropoxyphen geprüft?

Seit einigen Jahren gibt es Bedenken hinsichtlich des Sterberisikos infolge einer - sowohl beabsichtigten als auch versehentlichen - Überdosis bei Patienten, die Dextropropoxyphen und Paracetamol enthaltende Arzneimittel einnehmen. Aus diesem Grund haben einige Mitgliedstaaten Sicherheitsüberprüfungen dieser Kombination durchgeführt, die jedoch zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen geführt haben. Im Vereinigten Königreich und in Schweden wurden die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel ab dem Jahr 2005 zurückgenommen. Im November 2007 bat die Europäische Kommission den CHMP, eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Dextropropoxyphen und Paracetamol enthaltenden

¹ Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung, Befassung im Gemeinschaftsinteresse.

Kombinationspräparaten durchzuführen und ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel in der EU beibehalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten. Da der Ausschuss im März 2009 auch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Arzneimitteln, die nur Dextropropoxyphen enthalten, äußerte, wurde die Bewertung in Übereinstimmung mit der Kommission auf alle Arzneimittel ausgeweitet, die Dextropropoxyphen allein oder in Kombination enthalten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte zunächst die Daten von Unternehmen, die Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel in Verkehr bringen, und Angaben über die Wirksamkeit und die Sicherheit ihrer Arzneimittel vorlegten. Der Ausschuss überprüfte außerdem Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur, einschließlich von Analysen zum Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien (Metaanalysen) in Bezug auf die Linderung kurzzeitiger Schmerzen.

In Anbetracht der Unterschiede zwischen Mitgliedstaaten, was die Anzahl der gemeldeten Fälle von Überdosierungen anbelangte, holte der Ausschuss außerdem Daten aus anderen Quellen, sowohl aus veröffentlichter als auch unveröffentlichter Forschung, ein, die in Mitgliedstaaten zur Verfügung stehen, darunter Fallberichte über tödliche Überdosierungen, Daten aus Giftzentralen, gerichtsmedizinische Daten, Krankenhausstatistiken, nationale Sterblichkeitsstatistiken und toxikologische Daten aus der Forensik.

Der CHMP stellte fest, dass Daten aus Fallberichten über tödliche Überdosierungen und aus nationalen Giftzentralen die Anzahl der Todesfälle infolge einer Überdosis mit Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln zu gering einschätzen. Der volle Umfang der Risiken Dextropropoxyphen enthaltender Arzneimittel war erst ersichtlich, nachdem alle forensischen Daten und nationalen Sterblichkeitsstatistiken, einschließlich toxikologischer Daten, berücksichtigt worden waren.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP nach der ersten Überprüfung?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel den vorliegenden Daten zufolge schwache Schmerzmittel sind und bei der Behandlung von Schmerz nur begrenzte Wirksamkeit haben. Die vorliegenden Belegdaten legen nahe, dass die Kombination von Dextropropoxyphen und Paracetamol bei der Behandlung kurzzeitiger Schmerzen nicht wirksamer ist als Paracetamol allein oder Ibuprofen. Der Ausschuss stellte fest, dass es im Hinblick auf Langzeitschmerz keinen Beweis dafür gibt, dass Dextropropoxyphen und Paracetamol wirksamer als alternative Schmerzmittel sind.

Was die Sicherheit anbelangt, so betrafen die Bedenken des Ausschusses in erster Linie den „engen therapeutischen Index“ von Dextropropoxyphen. Das bedeutet, dass zwischen der zur Behandlung des Patienten erforderlichen Dosis und der Dosis, die den Patienten schädigen könnte, nur ein kleiner Unterschied besteht. Die Patienten könnten leicht zu viel Dextropropoxyphen einnehmen und eine tödliche Überdosis riskieren, da Dextropropoxyphen schnell tödlich sein kann. Die von dem Ausschuss bewerteten Daten unterstrichen, dass viele der Fälle einer tödlichen Überdosis versehentlich eingetreten waren. Sehr häufig hatten die Patienten Arzneimittel eingenommen, die jemand anderem verschrieben worden waren.

Dem CHMP zufolge zeigten die Daten aus mehreren Mitgliedstaaten, insbesondere solche aus gerichtsmedizinischen Zentren und aus nationalen Sterblichkeitsstatistiken, dass eine erhebliche Anzahl an Todesfällen mit einer Überdosis nach Einnahme von Dextropropoxyphen verbunden war. Vorgeschlagene Maßnahmen zur Verringerung dieses Risikos, beispielsweise durch Ergänzung weiterer Warnhinweise oder Beschränkungen oder durch Einschränkung der Größe der Packungen, wurden als nicht ausreichend erachtet, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Auf der Grundlage der Bewertung der derzeit vorliegenden Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen aller Arzneimittel, die Dextropropoxyphen allein oder in Kombination enthalten, gegenüber deren Risiken nicht überwiegt. Der Ausschuss empfahl daher, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel in der gesamten EU zurückzunehmen.

Dem Ausschuss zufolge sei es wichtig, dass Patienten auch weiterhin eine angemessene Schmerzlinderung erhalten. Überdies müsste denjenigen, die derzeit Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel anwenden, ermöglicht werden, auf alternative Behandlungen umzustellen. Damit die verschreibenden Ärzte ausreichend Zeit erhalten, um die angemessenste Behandlung für einzelne Patienten zu ermitteln, empfahl der Ausschuss, die Rücknahme der Arzneimittel vom Markt schrittweise durchzuführen. Es liegt in der Verantwortlichkeit eines jeden Mitgliedstaates, den

zeitlichen Rahmen für diese Rücknahme festzulegen und die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen zu bewerten, beispielsweise Empfehlungen für verschreibende Ärzte und Patienten in Bezug auf sichere und wirksame Schmerzlinderung.

Was passierte während der Überprüfung?

Bei der Überprüfung befasste sich der CHMP nochmals mit den Daten, die er bereits zuvor erhalten hatte, wobei die verschiedenen Formen Dextropropoxyphen enthaltender Arzneimittel in Betracht gezogen wurden. Der CHMP berücksichtigte außerdem die von den Patientenorganisationen erhaltenen Stellungnahmen.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP nach der Überprüfung?

Nach der Überprüfung bestätigte der Ausschuss, dass der Nutzen nicht parenteral angewandeter Formen von Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln gegenüber ihren Risiken nicht überwiegt, und empfahl deren Rücknahme.

Der CHMP verwies darauf, dass für die parenteral angewendete Form weniger Sicherheitsbedenken vorlagen, da diese Arzneimittel nur im Umfeld eines Krankenhauses verabreicht werden, wo ein geringes Risiko einer Überdosierung besteht. Allerdings waren die Daten über ihre Wirksamkeit unzureichend. Der CHMP empfahl daher, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die parenteral angewendete Form von Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln auszusetzen, bis weitere Daten zur Verfügung stehen, die nachweisen, dass der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Patienten, die derzeit Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel erhalten, sollten bei der nächsten Gelegenheit mit ihrem Arzt sprechen, um ihre Behandlung zu überdenken.
- Patienten, die über Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel verfügen, die sie nicht mehr anwenden, werden aufgefordert, diese zur sicheren Entsorgung ihrem Apotheker zurückzubringen.

Wie lauten die Empfehlungen für verschreibende Ärzte?

- Verschreibende Ärzte sollten in Übereinstimmung mit den nationalen Empfehlungen für Patienten, die derzeit Dextropropoxyphen enthaltende Arzneimittel einnehmen, sorgfältig die besten Alternativbehandlungen prüfen.
- Verschreibende Ärzte sollten sich bewusst sein, dass sich die Verfügbarkeit Dextropropoxyphen enthaltender Arzneimittel im Zuge der Rücknahme nach den nationalen zeitlichen Fristen verringern wird. Es wird empfohlen, in der Zwischenzeit vom Beginn einer Behandlung mit Dextropropoxyphen enthaltenden Arzneimitteln bei neuen Patienten abzusehen.

Die Europäische Kommission legte am 14. Juni 2010 eine Entscheidung vor.