



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Dimenhydrinat – Überprüfung der Verkaufsabgrenzung bei Patienten über 65 Jahren

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
26. Januar 2021

Hintergrund I

- **81. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht (SVA):**
 - Behandlung eines Antrags auf Unterstellung von oral anzuwendenden Antihistaminika der ersten Generation mit sedierender Wirkung unter die Verschreibungspflicht bei Patienten über 65 Jahre
- Ergebnis:
 - Mehrheitliche Empfehlung des SVA, den Antrag abzulehnen
 - Gleichzeitig votierte der SVA für eine weiterführende Befassung mit der Thematik unter Berücksichtigung der betreffenden Einzelsubstanzen
- Weiteres Vorgehen des BfArM:
 - Zunächst Auswahl von **Doxylamin** (SVA-Empfehlung) sowie **Diphenhydramin** als weiterem typischen Vertreter mit etabliertem Einsatz
 - Einbindung der Zulassungsinhaber (ohne Nutzer von Standardzulassungen) zwecks Datenbereitstellung (u. a. Expositions- und Abgabezahlen)

Hintergrund II

- **82. Sitzung des SVA:**

- SVA votiert für eine Unterstellung der Wirkstoffe **Doxylamin und Diphenhydramin** zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr unter die Verschreibungspflicht.

Entscheidungsgrundlage: Vorrangig pharmakologisches Risikoprofil und Erfahrung der Ausschussmitglieder

- **Außerdem:** Für die 83. Sitzung des SVA sollte der Stoff **Dimenhydrinat** unter besonderer Berücksichtigung des potentiellen Risikos einer kognitiven Beeinträchtigung bei älteren Patienten aufgearbeitet werden

Wirkstoff I

Dimenhydrinat ist ein H1-Rezeptor-Antagonist der ersten Generation

- **Indikationen:**

- Übelkeit und Erbrechen, einschl. Kinetosen

Leitlinie „Übelkeit und Erbrechen“ der Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) empfiehlt Dimenhydrinat als Antiemetikum der 1. Wahl bei zentralnervöser Ursache der Übelkeit, einschließlich bewegungsbedingter Übelkeit

- Schwindel

S3-Leitlinie „Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis“: „Dimenhydrinat als Einzelsubstanz (...) oder Dimenhydrinat in Kombination mit Cinnarizin haben einen nachweisbaren Nutzen bei vertretbaren unerwünschten Wirkungen – sollten also dann kurzfristig gegeben werden, wenn eine Indikation [d. h. Menièresche Symptomenkomplex] dafür gesehen wird“.

Wirkstoff II

Dimenhydrinat dissoziiert im Blut vollständig in seine **Bestandteile**
Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin

- Diphenhydramin – H1-Rezeptor-Antagonist der ersten Generation
 - antihistaminerge, antiemetische sowie sedative Wirkung
- 8-Chlortheophyllin
 - Derivat von Theophyllin
 - Mildes Stimulans zur Kompensation des sedativen Effektes von Diphenhydramin

Verkaufsabgrenzung und Zulassungsstatus I

- **Positionsformulierung in Anlage 1 der AMVV:**

„Dimenhydrinat - zur parenteralen Anwendung -“

- **Historie von Diskussionen im SVA:**

2 Anträge auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht durch den damaligen Zulassungsinhaber

- Vertigo-Vomex SR Retardkapseln (für Packungen mit 50 und 100 Kapseln), 120 mg/Kapsel
(52. Sitzung 2004; Begründung: Missbrauchspotential)
- 120-mg-Retardkapseln zur Behandlung von Schwindel
(56. Sitzung 2006; Begründung: geänderte Indikation und Risiko QT-Verlängerung)

wurden vom SVA jeweils abgelehnt unter Verweis auf die ungenügende Datenlage

Verkaufsabgrenzung und Zulassungsstatus II

- Derzeit in Deutschland zugelassen (Stand November 2020):
1.069 Dimenhydrinat-haltige Arzneimittel
 - **9 verschreibungspflichtige**
Monoarzneimittel zur parenteralen Anwendung (n = 5)
Kombinationsarzneimittel (mit Cinnarizin) (n = 4)
 - **1.046 Monoarzneimittel mit Standardzulassung, nicht verschreibungspflichtig**
Indikationsbereich (50-mg-Kapsel und 50-mg-Tablette):
Behandlung und Prophylaxe von Reisekrankheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (nicht bei Chemotherapie)
Anwendung über wenige Tage bei max. 300 mg/Tag (Erwachsene) bzw. 150 mg/Tag (Kinder)
Keine Dosisanpassung/besondere Hinweise für ältere Patienten

Verkaufsabgrenzung und Zulassungsstatus III

- Derzeit in Deutschland zugelassen (Stand November 2020):
 - **14 nicht verschreibungspflichtige Monoarzneimittel**
9 zur oralen, 5 zur rektalen Anwendung

Indikationsbereich:

- Behandlung von Reiseübelkeit (n = 5):
Akutbehandlung (vor/während Reise[beginn])
bis max. 400 mg/Tag (Erwachsene) bzw. 150 mg (Kinder)
- Übelkeit und Erbrechen einschließlich Kinetosen (n = 8):
Kurzzeitige Anwendung (max. 2 Wochen)
bis max. 400 mg/Tag (Erwachsene) bzw. 150 mg (Kinder)
- Altersschwindel (n = 1):
Kurzzeitige Anwendung (max. 360 mg/Tag); bei anhaltenden Beschwerden ist Arzt aufzusuchen; nach 2 Wochen Prüfung der Behandlung

Nebenwirkungen und Risiken I

- **Häufigste Nebenwirkungen laut Fachinformation:**

Somnolenz; Benommenheit; Schwindelgefühl; Muskelschwäche;
Mundtrockenheit; Tachykardie; Gefühl einer verstopften Nase;
Sehstörungen; Erhöhung des Augeninnendrucks; Miktionsstörungen

In erster Linie auf die anticholinergen/sedierenden Eigenschaften von
Diphenhydramin zurückzuführen

Nebenwirkungen und Risiken II

- **Auswertung EudraVigilance (15. Oktober 2020):**
 - Anzahl Nebenwirkungsfälle insgesamt: 410
Anteil ältere Patienten am Fallkollektiv: 13,4 %
 - Anzahl berichtete Reaktionen insgesamt: 2.063;
Anteil Reaktionen bei Patienten ab 65 Jahre: 12,2 %
 - Altersgruppenübergreifend am häufigsten berichtete Reaktionen:
Drug abuse, Somnolence, Suicide attempt
keine Hinweise auf besondere Gefährdung älterer Patienten
 - In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahre am häufigsten berichtete Reaktionen:

Stevens-Johnson Syndrome	(N alle Patienten: 18; davon Patienten ≥ 65 Jahre: 13)
Toxic Epidermal Necrolysis	(N alle Patienten: 17; davon Patienten ≥ 65 Jahre: 9)
Fatigue	(N alle Patienten: 58; davon Patienten ≥ 65 Jahre: 8)

Nebenwirkungen und Risiken III

- **Auswertung EudraVigilance (15. Oktober 2020):**

- **Neurologische/psychiatrische Symptome (N = 888):**

- Altersverteilung:**

- n = 819 bei Patienten < 65 Jahre vs. n = 69 bei Patienten ≥ 65 Jahre

- Innerhalb der Altersgruppen:**

- Anteil neurologische Reaktionen:

- 49,2 % bei Patienten < 65 Jahre vs. 27,3 % bei Patienten ≥ 65 Jahre

- Anteil psychiatrische Symptome:

- 42,1 % bei Patienten < 65 Jahre vs. 23,6 % bei Patienten ≥ 65 Jahre

- 37 Reaktionen (= 4,2 %) häufiger bei Patienten ≥ 65 beschrieben.**

- Am auffälligsten:**

- Dizziness (7,2 % vs. 5,5 %); Confusional state (5,8 % vs. 2,0 %); Syncope (4,3 % vs. 1,0 %)

- Einzelfallanalyse Patienten ≥ 65 Jahre (N=12): Kausalität nicht ableitbar

Nebenwirkungen und Risiken IV

- **Auswertung EudraVigilance (15. Oktober 2020):**
 - **Nebenwirkungsfällen mit Indikationsangabe „Motion sickness prophylaxis“ oder „Prophylaxis against motion sickness“:**

Grund für gesonderte Analyse: In erster Linie OTC-Gebrauch zu erwarten

Ergebnis: 31 Nebenwirkungsfälle, 4 davon bei Patienten ≥ 65 Jahre; keine Fälle bei Patienten ≥ 85 Jahre

Berichtete Reaktionen am häufigsten zu den Systemorganklassen „Nervous system disorders“ (16 Fälle) und „Gastrointestinal disorders“ (15 Fälle) nach MedDRA

Nebenwirkungen und Risiken V

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**

- **PIM („Potentiell inadäquate Medikation“)-Listen für ältere Patienten:**

Forta („Fit for the aged“)-Liste;

PRISCUS-Liste;

PIM-Liste von Laroche *et al.* (2007)

- Raten von der Verwendung (als Antiemetikum) bei älteren Patienten ab, keine eindeutige/widersprüchliche Angabe zu Therapiealternativen (genannt Domperidon und Metoclopramid, von anderen wieder verworfen)
- Einschätzung basiert auf Expertenmeinung (Delphi-Medthode); die Autoren zitieren sich gegenseitig als Referenz sowie insb. die Beers-Liste

Nebenwirkungen und Risiken VI

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**
 - **PIM („Potentiell inadäquate Medikation“)-Listen für ältere Patienten:**

Beers-Liste:

Einsatz von Anticholinergika bei älteren Patienten wird grundsätzlich kritisch gesehen

Betonung des Risikos kognitiver Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz

Eine Differenzierung der genannten unterschiedlichen 52 Wirkstoffe/
Indikationen/Dosierungen fehlt

- Qualität der Datenevidenz wird als „moderat“ eingestuft (ausreichend, um Risiken in der Anwendung zu belegen, jedoch limitiert aufgrund fehlender/nicht ausreichender Studiendaten)
- Einschätzung basiert auf Expertenmeinung bzw. (bzgl. kognitiver Einschränkungen) auf den Publikationen von **Fox et al. (2014)** sowie **Grey et al. (2015)**

Nebenwirkungen und Risiken VII

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**

- **Fox *et al.* (2014):** Systematischer Review von 33 (aus 46) Publikationen, der negativen Effekt anticholinerg wirkender Arzneimittel auf kognitive Fähigkeiten beschreibt
- **Gray *et al.* (2015):** Kohortenstudie (3.434 Patienten \geq 65 Jahre), die Zusammenhang zwischen Demenz (nicht aber Alzheimer) und Anticholinergika sieht

Zahlreiche Limitationen (z. B. fehlende/unvollständige Angaben zu Art, Anzahl, Dosierung, Indikation; unvollständige/fehlende Angaben zu „Confounding Factors“; statistische Aussagekraft im Sinne einer Signifikanz nur bedingt/nicht gegeben etc.)

- **Gray *et al.* (2018):** Obduktionsergebnisse einer Kohorte (455 verstorbene Patienten) aus o.g. Studienpopulation; keine Assoziation zu Alzheimer-spezifischen Veränderungen; verringertes Risiko für zerebrale Mikroinfarkte, keine Hinweise auf ein Risiko für Makroinfarkte oder Atherosklerose

Nebenwirkungen und Risiken VIII

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**

- **Richardson *et al.* (2018):**

- Erhöhtes Risiko von Demenzerkrankungen in Zusammenhang mit einer gesteigerten Exposition gegenüber bestimmten Anticholinergika (Dimenhydrinat und Diphenhydramin nicht Gegenstand der Untersuchung)

Publikation löste ein Signal aus, welches 2018 vom PRAC beurteilt wurde.

Ergebnis:

Einleitung regulatorischer Maßnahmen nicht gerechtfertigt, Zulassungsinhaber zum engmaschigen Monitoring aufgefordert

Nebenwirkungen und Risiken IX

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**

- **Joung *et al.* (2019) und Coupland *et al.* (2019):** Sehen negativen Effekt von Anticholinergika auf das Auftreten von Demenz. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- **Andrade (2019):** Kritische Auseinandersetzung mit der Studie von Coupland *et al.*: Vermehrte Anwendung zumindest einiger der genannten anticholinergen Wirkstoffe könnte Indikator für eine bestehende/sich anbahnende Demenzerkrankung sein (Depression und Schizophrenie können für spätere Demenzerkrankungen prädisponieren)

Nebenwirkungen und Risiken X

- **Analyse der wissenschaftlichen Literatur (Stand: Oktober 2020)**

- **Rückblick auf die 82. Sitzung des SVA**

Im Rahmen der Diskussion zu Diphenhydramin wurden 8 Publikationen zur weiteren Analyse empfohlen (6 davon wurden bereits in der Diphenhydramin-Stellungnahme berücksichtigt):

- **Agostini *et al.* (2001), McEvoy *et al.* (2006), Basu *et al.* (2003):**

- Keine Aussagekraft aus formalen wie inhaltlichen Gründen

- **Kudo *et al.* (1990), Glass *et al.* (2008) und Morin *et al.* (2005):**

- Kein Nachweis signifikanter Unterschiede in der Sicherheit zu Plazebo

- **Sateia *et al.* (2017):**

- Leitlinie auf Grundlage der o.g. Studien von Glass und Morin, keine neuen/weitergehenden Erkenntnisse

- **Schroeck *et al.* (2016):**

- Review, referenziert bzgl. Diphenhydramin Beers-Liste sowie o. g. Publikationen

Diskussion

- Jahrzehntelange umfangreiche Anwendung von Dimenhydrinat im OTC-Bereich
- Wenig Nebenwirkungsfälle, besondere Gefährdung älterer Patienten nicht ableitbar
- Nennung von Dimenhydrinat auf den (z. T. älteren) PIM-Listen beruht im Wesentlichen auf der Einschätzung von ca. 40 Experten; die Listen referenzieren sich dabei gegenseitig
- Die vorhandene wissenschaftliche Literatur weist zahlreiche Limitationen auf, teilweise kein Nachweis signifikanter Effekte
- PRAC sieht keine Rechtfertigung für regulatorische Schritte – wohl aber die Notwendigkeit einer intensiven Überwachung
- Eine kausale Assoziation von Anticholinergikaexposition und Demenzerkrankungen ist nach Ansicht des BfArM nicht ableitbar, das BfArM schließt sich vollumfänglich der Einschätzung des PRAC an

Zusammenfassung

- Aus Sicht des BfArM ist die Datenlage nicht ausreichend, um die Anwendung von Dimenhydrinat bei Patienten über 65 Jahren im Sinne des Patientenschutzes der Verschreibungspflicht zu unterstellen
- Als zielführender wird eine intensivierte Kommunikation zur Thematik der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei Älteren empfohlen
- Ob, in welchem Maße und welche Anticholinergika zur Entwicklung einer Demenzerkrankung beitragen oder ob deren vermehrter Bedarf eher als Indikator für den Beginn einer solchen zu werten ist, wird auf europäischer Ebene weiter untersucht und bewertet. Das Ergebnis dieser Untersuchung bleibt abzuwarten

Positionsformulierung

Dimenhydrinat

- zur parenteralen Anwendung
- **bei Erwachsenen ab dem vollendeten 65. Lebensjahr**