Anlage 2

London, 20 July 2016
EMA/55842/2015
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001009/201511

# Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): dextromethorphan

**Nationally authorised Medicinal product(s):** See PRAC PSUR assessment report appendix

**Basis for position**

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 10 March 2016.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 7 July 2016.

**Position**

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus, on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

   Update of section 4.4, 4.5 and 5.2 of the SmPC to add describe the issue of drug abuse and to add information on the metabolime of dextromethorphan and it possible interaction with CYP2D6 inhibitors.

   The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.

3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.

4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing dextromethorphan not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

# Anhang I

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Dextromethorphan wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Während des Berichtszeitraums dieses Einzelbewertungsverfahrens wurden Fälle von Arzneimittelmissbrauch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte gemeldet. Aus diesem Grund wurde in Betracht gezogen, die Produktinformation (PI) für das Arzneimittel durch einen Warnhinweis, dass bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten ist, zu ergänzen.

Dextromethorphan wird bekanntermaßen über das Leber-Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) metabolisiert. Arzneimittelwechselwirkungen von Dextromethorphan mit Arzneimitteln und Kräuterpräparaten, die entweder Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP2D6 sind, sind möglich. Während des Zeitraums des Einzelbewertungsverfahrens wurden neue Angaben zu Wechselwirkungen von Dextromethorphan mit CYP2D6 bekannt. Vorsicht wird bei Patienten empfohlen, die langsame Metabolisierer von CYP2D6 sind oder CYP2D6-Hemmer anwenden. Außerdem sollten weitere Angaben zur Metabolisierung von Dextromethorphan und dem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan mit Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms gemacht werden.

Unter Berücksichtigung der im Rahmen der PSUR-Prüfung vorgelegten Daten war der PRAC der Meinung, dass Änderungen der Produktinformationen zu Arzneimitteln, die Dextromethorphan enthalten, geboten seien.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

**Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dextromethorphan der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Dextromethorphan enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Dextromethorphan enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

**Anhang II**

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

**Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

***Abschnitt 4.4:***

Folgende Warnhinweise zu Missbrauch und Wechselwirkungen von Dextromethorphan mit CYP2D6 sind in diesem Abschnitt hinzuzufügen:

[…]

**Über Fälle von Missbrauch von Dextromethorphan wurde berichtet. Vorsicht ist insbesondere geboten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Patienten mit Arzneimittelmissbrauch oder Verwendung psychoaktiver Substanzen in der Vorgeschichte.**

[…]

**Dextromethorphan wird über das Leber-Cytochrom P450 2D6 metabolisiert. Die Aktivität dieses Enzyms ist genetisch bedingt. Etwa 10 % der Allgemeinbevölkerung sind langsame Metabolisierer von CYP2D6. Bei langsamen Metabolisierern und Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren kann es zu einer übermäßig starken und/oder verlängerten Wirkung von Dextromethorphan kommen. Bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 oder Verwendung von CYP2D6-Inhibitoren ist somit Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).**

[…]

***Abschnitt 4.5:***

Diesem Abschnitt ist der folgende Absatz hinzuzufügen:

**CYP2D6-Inhibitoren**

**Dextromethorphan wird im Rahmen eines extensiven First-Pass-Effekts über CYP2D6 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung potenter Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms kann es zu erhöhten Konzentrationen von Dextromethorphan auf das Mehrfache des normalen Spiegels im Körper kommen. Dadurch erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen von Dextromethorphan (Erregungszustände, Verwirrtheit, Tremor, Schlaflosigkeit, Diarrhoe und Atemdepression) sowie die Entwicklung eines Serotonin-Syndroms. Potente Inhibitoren des CYP2D6-Enzyms sind Fluoxetin, Paroxetin, Chinidin und Terbinafin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Chinidin wurden Plasmakonzentrationen von Dextromethorphan gemessen, die um das 20-fache erhöht waren. Dadurch erhöhten sich die Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem durch den Wirkstoff. Amiodaron, Flecainid und Propafenon, Sertralin, Bupropion, Methadon, Cinacalcet, Haloperidol, Perphenazin und Thioridazin haben ähnliche Wirkungen auf die Metabolisierung von Dextromethorphan. Falls eine gleichzeitige Anwendung von CYP2D6-Hemmern und Dextromethorphan erforderlich ist, sollte der Patient überwacht und die Dextromethorphan-Dosis bei Bedarf gesenkt werden.**

[…]

***Abschnitt 5.2***

**Metabolisierung**

Dieser Abschnitt sollte wie folgt lauten:

**Nach einer Einnahme über den Mund durchläuft Dextromethorphan einen schnellen und extensiven First-Pass-Effekt in der Leber. Eine genetisch bedingte O-Demethylierung (CYD2D6)**

**war die wichtigste Determinante der Pharmakokinetik von Dextromethorphan bei gesunden Freiwilligen.**

**Offenbar gibt es für diesen Oxidationsprozess sehr individuelle Phänotypen, sodass es bei verschiedenen Personen zu einer sehr stark variierenden Pharmakokinetik kommt. Unmetabolisiertes Dextromethorphan sowie die drei demethylierten Morphinan-Metaboliten Dextrorphan (auch als 3-hydroxy-N-Methylmorphinan bezeichnet), 3-Hydroxymorphinan und 3-Methoxymorphinan werden als konjugierte Produkte im Urin ausgeschieden.**

**Dextrorphan, das ebenfalls eine hustenstillende Wirkung hat, ist der Hauptmetabolit. Manche Personen weisen einen langsameren Stoffwechsel auf. Hier wird vor allem unverändertes Dextromethorphan in Blut und Urin nachgewiesen.**

## Anhang III

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

**Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

| | |
|---|---|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im Juli 2016 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 03.09.2016 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 02.11.2016 |