

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропноксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропноксифен / парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Белгия	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Кипър	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение
Кипър	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение
Кипър	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение
Кипър	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропноксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропноксифен / парацетамол/ кофен</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Супозитория	Ректално приложение
Франция	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофein</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофен</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphonse de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофein</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Франция	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	Капсула, твърда	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	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	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропоксифен / парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Франция	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	Таблетка	Перорално приложение
Франция	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	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Франция	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Таблетка	Перорално приложение
Люксембург	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Капсула	Перорално приложение
Малта	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропноксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропноксифен / парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Малта	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Таблетка	Перорално приложение
Норвегия	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Таблетка	Перорално приложение
Португалия	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Обвита таблетка	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстпропoxифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстпропoxифен/ парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Белгия	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално приложение
Дания	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Дания	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Филмирана таблетка	Перорално приложение
Дания	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Капсула с удължено освобождаване	Перорално приложение
Дания	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Финландия	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Финландия	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално приложение
Франция	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Таблетка	Перорално приложение

Лекарствени продукти, съдържащи декстропропоксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстропропоксифен/ парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Люксембург	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Капсула с удължено освобождаване	Перорално приложение
Холандия	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronal	150 mg	Капсула с изменено освобождаване	Перорално приложение
Испания	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Капсула с удължено освобождаване, твърда	Перорално приложение
Швеция	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Швеция	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Капсула, твърда	Перорално приложение
Швеция	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Таблетка	Перорално приложение
Швеция	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Таблетка	Перорално приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ОТНЕМАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА
УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕН (вж. Приложение I)

Лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен (*dextropropoxyphene*) (като единствена съставка или в комбинация с парацетамол или парацетамол/кофеин), се използват за симптоматично лечение на болка и понастоящем са одобрени в няколко държави-членки. Одобренията показания в държавите-членки се различават значително от „умерена до силна болка“, „лека до умерена болка“ до „остри и хронични болки от различен произход“.

Въз основа на данни за увреждания от доклади за случаи на фатално предозиране, различаващи се прегледи на безопасността и предишни регулаторни мерки, предприети в няколко държави-членки, Европейската комисия стартира процедура за сезиране по член 31, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, с цел разглеждане на този значим за общественото здраве въпрос за лекарствени продукти, съдържащи декстропропоксифен и парацетамол, и съответно сезира СНМР по въпроса на 30 ноември 2007 г.

След като взема предвид основните опасения на СНМР относно токсичността на декстропропоксифен поради тесния му терапевтичен индекс и нежелани ефекти върху сърдечната и дихателната система, както и липсата на данни от употребата на продукти с единствена съставка декстропропоксифен, на 31 март 2009 г. Европейската комисия се съгласява да разшири обхвата на процедурата за сезиране и да включи одобрените лекарствени продукти, съдържащи само декстропропоксифен.

СНМР разглежда представената от ПРУ информация, засягащи гореспоменатите проблеми, както и наличната информация от държави-членки за лекарствени отравяния с участието на декстропропоксифен и разследването на съмнителни смъртни случаи в тези страни.

Ефикасност

Наличните данни за ефикасността са ограничени поради методологични недостатъци, напр. липса на изчисления за размера на извадката в повечето двойно-слепи проучвания за остра болка и липса на данни за дългосрочната ефикасност в подкрепа на употребата на установена комбинация от декстропропоксифен и парацетамол за продължително лечение.

Въпреки че повечето налични мета-анализи включват проучвания с еднократни дози, тези данни предоставят също допълнителна информация за ефикасността на лекарствени продукти, съдържащи декстропропоксифен. При употребата на еднократна доза декстропропоксифен от 65 mg за лечение на следоперативна болка, необходимият брой лекувани за поне 50% облекчение на болката е 7,7 (95% доверителен интервал 4,6 до 22), сравнено с плацебо за 4-6 часа. Това означава, че един на всеки осем пациенти с умерена до силна болка ще изпита поне 50% облекчение на болката при лечение с 65 mg декстропропоксифен – нещо, което не би се случило при лечение с плацебо. За същата доза декстропропоксифен, комбинирана с 650 mg парацетамол, необходимият брой лекувани е 4,4 (3,5 до 5,6), което показва по-висока ефикасност от плацебо.

При остра болка фиксираната комбинация декстропропоксифен и парацетамол е ефективен аналгетик, което се очаква поради факта, че парацетамол сам по себе си е ефективен аналгетик. Въпреки това няма ясни доказателства от клинични изпитвания за по-високата ефикасност на комбинацията декстропропоксифен и парацетамол в сравнение с нормалните терапевтични дози парацетамол; изпитванията, които предполагат превъзходството на терапия само с парацетамол,

използват субтерапевтични дози парацетамол. Ибупрофен също показва по-висока ефективност при самостоятелна употреба за лечение на остра следоперативна болка; трамадол е еднакво ефективен при тези условия.

При хронична болка други комбинации на парацетамол и опиоиден аналгетик (комбинация от парацетамол и кодеин фосфат във фиксирани дози) или комбинация от нестероидно противовъзпалително средство и опиоиден аналгетик, различен от декстропропосифен, показват ефективност поне колкото на фиксираната комбинация декстропропосифен и парацетамол.

Безопасност

Всички показатели за безопасност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, се основават на дълъг опит след пускане на пазара (над 40 години).

Най-често докладваните нежелани реакции с фатален изход включват хепато-билиарни нарушения, кожни нарушения, общи нарушения, нарушения на кръвта и лимфната система, нарушения на нервната система, стомашно-чревни нарушения и сърдечни нарушения.

В същото време, основното опасение относно безопасността на декстропропосифен е, че той има много тесен терапевтичен индекс при нормални условия на употреба: сърдечните аритмии (които не могат да бъдат премахнати с помощта на налоксон) и нежелните реакции на опиати (напр. потискане на дишането) след предозиране са бързи в началото и често с летален изход – има доказателства, че процентът на смъртните случаи е по-висок, отколкото например за трициклични антидепресанти.

Тесен терапевтичен индекс означава, че случайното предозиране може реално да настъпи при нормални условия на употреба, особено при пациенти, които са подложени на определено съпътстващо лечение или при комбинация дори с малки количества алкохол.

След като в Обединеното кралство, Швеция, Франция и Ирландия през 2005 г. е преразгледано съотношението полза-риск за продуктите, съдържащи декстропропосифен – след което комбинираният продукт с фиксирана доза (парацетамол + декстропропосифен) е изтеглен от пазара в Обединеното кралство, Швеция и Ирландия, – се получава значителна част от важна нова информация за безопасността.

По-конкретно, по-изчерпателните данни за смъртност на национално ниво от Франция, най-вече резултатите от съдебната токсикология, предоставят доказателства за наличието на значително по-голям брой смъртни случаи, свързани с употребата на продукти, съдържащи декстропропосифен, отколкото е било оценено преди това.

Аналогично, в Ирландия през 2009 г. анализът на допълнителни данни от Отдела за изследване на алкохол и наркотици към Съвета за изследване на здравето разкрива наличие на значително неотчитане на смъртните случаи, свързани с декстропропосифен – което показва нива на смъртност, петнадесет пъти по-високи, отколкото е съобщено преди това.

Също така, изследванията в Обединеното кралство показват ползите от изтеглянето на декстропропосифен от пазара – с ясни доказателства за наличие на спад в броя на смъртните случаи, свързани с декстропропосифен, но без повишаване на смъртността от отравяне с други общи аналгетици.

След преразглеждане на наличните данни СНМР заключава, че данните, предоставени от различните източници (спонтанни доклади, съдебномедицински и токсикологични центрове, национални статистики за смъртността), показват значителен брой смъртни случаи, при които декстропропосифен е наличен в токсични нива.

Въз основа на наличните източници на информация СНМР счита, че спонтанните доклади значително подценяват броя на докладваните смъртни случаи, свързани с декстропропосифен. Също така СНМР счита, че в този случай данните, събрани от националните токсикологични центрове, са също с ограничена стойност поради това, че декстропропосифен може да предизвика смърт много бързо (за по-малко от час); ако пациентът почине, преди да се извика лекар, е малко вероятно токсикологичните центрове да бъдат уведомени. Поради това най-стойностните данни са от съдебномедицинските анализи и от националните статистики за смъртност. Пълният анализ на фаталните предозираня, свързани с декстропропосифен (самостоятелно или в комбинация с парацетамол/кофеин), е в подкрепа на основния проблем за смъртоносна токсичност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, и при нормални условия на употреба това се дължи на тесния им терапевтичен индекс.

Мерки за минимизиране на риска

Мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, включват ограничение за употребата на продукта (т.е. промени в КХП за ограничаване на популацията, намаляване на размера на опаковката), промяна на дозировката (напр. намаляване на дозировката при възрастното население) и добавяне на допълнителни предупреждения за безопасност (напр. за едновременната употреба на алкохол, зависимост и толерантност, комбиниране с други централно действащи аналгетици и предозиране при деца).

Не е разгледана обаче необходимостта от национални данни за смъртността, и по-специално, данните от съдебната патология, за да се гарантира, че всички мерки за минимизиране на риска са ефективни: поради значителното неотчитане дори на сериозни нежелани реакции, включително смърт, не е възможно да се използват рутинно събрани (спонтанни) данни за оценка на ефективността на мерките за минимизиране на риска. Освен това в някои държави-членки е трудно и отнема време да се съпоставят съответните данни за целите на сезиране по член 31 и би било непрактично, а в средносрочен план невъзможно, да се следи ефективността на дейностите за минимизиране на риска в тези страни.

Освен засилените предупреждения и по-обширните противопоказания, предложени от няколко ПРУ, другите предложения за промени в КХП и листовките – например във връзка с показания – отразяват съществуващите разлики в Европа и често не са вътрешно последователни: например предложението, че хроничната болка трябва да бъде изрично противопоказана, като се има предвид контекстът на КХП, която съдържа също инструкции по отношение на повторението на предписанията, „които не трябва да надвишават три месеца“.

Една от възможните мерки за минимизиране на риска – намаляване на големината на опаковката (напр. само 10 таблетки) – е малко вероятно да има значителни ползи за минимизиране на риска, тъй като леталната доза (особено когато се приема с алкохол) е под 10 таблетки. Освен това по-малката опаковка е малко вероятно да доведе до по-малки наличности от лекарствата у дома, тъй като пациентите, лекувани за хронична болка, биха могли да бъдат снабдени с необходимото количество за един месец на един път.

Подобно, предложенията за ограничаване на доставките за всяка рецепта до най-много 15 дни или

един месец, преди да е необходим преглед от предписващия лекар, е малко вероятно да бъдат от съществена полза за минимизиране на риска: пациентът пак ще има достъп до значително голямо количество, превишаващо леталната доза.

Съотношение полза-риск

Наличните данни показват само ограничена ефикасност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, за симптоматично лечение на болка. Някои пациенти намират тези продукти за ефикасни за третиране на болка, но от друга страна, резултатите от клиничните изпитвания не предоставят доказателства за по-високата ефикасност на декстропропоксифен, прилаган самостоятелно или в комбинация с парацетамол, спрямо нормалните терапевтични дози на обикновените аналгетици. Освен това липсата на данни за дългосрочна ефикасност не дава възможност да се направят крайни заключения за ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, като дългосрочно лечение.

Въпреки че спонтанните доклади предполагат, че сигналът за опасност от предозиране не е значим, други по-пълни данни, в частност от съдебномедицински центрове и национални статистики за смъртността, потвърждават, че рискът от случайно фатално предозиране при нормални условия на употреба, свързан с лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, е важен проблем, основно поради тесния им терапевтичен индекс и висока смъртност. Данните, предоставени от различните налични източници (спонтанни доклади, съдебномедицински и токсикологични центрове, национални статистики за смъртността), показват като цяло значителен брой смъртни случаи, при които декстропропоксифен е наличен в токсични нива. Значителна част от фаталните предозирания са случайни – възникват при нормални условия на употреба за разрешеното показание за болка – и имат значителен ефект върху общественото здраве дори само за тези случаи.

С оглед на сложния контекст, в който възникват случаите на фатално предозиране при нормални условия на употреба и с оглед на тесния терапевтичен индекс и възможността от бърза смърт, СНМР счита, че предложените по-горе дейности за минимизиране на риска – намаляване на показанията, намаляване на обема на опаковките и/или въвеждане на допълнителни предпазни предупреждения и противопоказания (включително тези извън информацията за продукта) – не биха могли да намалят риска до приемливо ниво.

Въз основа на ограничената ефикасност и значителния риск от фатално предозиране (по-конкретно случайно предозиране) СНМР счита, че съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, е отрицателно. Поради това СНМР препоръчва отнемане на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен.

Група ПРУ не е съгласна със становището, препоръчващо отнемане на разрешенията за употреба, и изисква преразглеждане на становището.

След като разглежда подробните основания за преразглеждане, предоставени от групата ПРУ в писмен и устен вид, СНМР счита, че дизайнът на предложеното клинично проучване за доказване на по-високата ефикасност на комбинацията декстропропоксифен и парацетамол в сравнение с терапия само с парацетамол не е добър и дори добре планирано проучване не би променило съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, с оглед на тесния терапевтичен индекс.

Поради това СНМР заключава с мнозинство, че съотношението полза-риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, е отрицателно и че становището на Комитета от 25 юни 2009 г. за лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, за перорално/ректално приложение, не подлежи на преразглеждане, а предвид широката употреба в клиничната практика на съдържащи декстропропосифен лекарствени продукти и широката експозиция към лекарството на пациентите в държавите-членки, Комитетът препоръчва отнемането на разрешенията за употреба да се осъществи в срок от 15 месеца след решението на Комисията с оглед на това пациентите да бъдат прехвърлени към по-безопасни лечения.

ОСНОВАНИЯ ЗА ОТНЕМАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема под внимание процедурата за сезиране по член 31 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен;
- Комитетът извършва оценка на основанията за преразглеждане, подадени от група ПРУ на 15 юли 2009 г., устно представената информация от ПРУ на 20 октомври 2009 г. и научното обсъждане в рамките на Комитета,
- Комитетът счита, че лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, показват ограничена ефикасност за симптоматично лечение на болка;
- Комитетът счита също, че са докладвани значителен брой смъртни случаи, при които декстропропосифен е наличен в токсични нива, което потвърждава, че рискът от случайно фатално предозиране (включително случайно предозиране), свързано с лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен, и с тесния им терапевтичен индекс, е сериозен проблем;
- С оглед на наличните данни Комитетът заключава, че рискът от случайно фатално предозиране (включително случайно предозиране), свързано с употребата на лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен, за симптоматично лечение на болка, надхвърля ограничените ползи. В допълнение Комитетът счита, че предложените дейности за минимизиране на риска не могат да го сведат до приемливо ниво;

След като разгледа проблема в приложения доклад за оценка на процедурата за сезиране, СНМР препоръчва отнемане на всички разрешения за употреба за всички лекарствени продукти за перорално/ректално приложение, посочени в Приложение I, което следва да се осъществи в срок от 15 месеца след решението на Комисията с оглед на това пациентите да бъдат прехвърлени на по-безопасни алтернативни лечения предвид широката клинична употреба на лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен, и големия брой пациенти, подложени на това лечение в някои държави-членки.