

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse, Intravenøs anvendelse
Grækenland	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injektionsvæske, opløsning	Intramuskulær anvendelse, Intravenøs anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR SUSPENDING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE DEXTROPROPOXYFEN (se bilag I)

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen (som enkeltkomponent eller i kombination med paracetamol eller paracetamol/koffein) anvendes til symptomatisk behandling af smerter og er på nuværende tidspunkt godkendt i flere medlemsstater. Fra medlemsstat til medlemsstat veksler de godkendte indikationer mellem "moderate til stærke smerter", "milde til moderate smerter" og "akutte og kroniske smerter af forskellig oprindelse".

På baggrund af dokumentation for skader fra rapporter om dødelige overdoser, divergerende sikkerhedsundersøgelser og tidligere indgriben fra myndighederne i flere medlemsstater indbragte Europa-Kommissionen en sag i henhold til artikel 31, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for at behandle dette folkesundhedsrelaterede problem i forbindelse med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen og paracetamol, og henviste derfor sagen til CHMP den 30. november 2007.

Efter at have overvejet CHMP's vigtigste betænkeligheder omkring dextropropoxyfens toksicitet set i lyset af dets snævre terapeutiske indeks og dets bivirkninger i hjerte og luftveje samt de manglende oplysninger i forhold til brugen af enkeltkomponentlægemidler indeholdende dextropropoxyfen besluttede Europa-Kommissionen den 31. marts 2009 at udvide formålet med indbringelsen af sagen til også at omfatte godkendte lægemidler, der kun indeholder dextropropoxyfen.

CHMP vurderede de oplysninger, der var blevet indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelsen som svar på de ovennævnte betænkeligheder, samt de tilgængelige data fra medlemsstaterne om forgiftninger, hvor dextropropoxyfen indgik, og undersøgelser af mistænkelige dødsfald i de pågældende lande.

Virkning

De tilgængelige data om virkningen er begrænsede som følge af metodologiske mangler, såsom manglende beregning af prøvestørrelsen i størstedelen af de dobbeltblindede undersøgelser af akutte smerter, og manglende data om den langsigtede virkning til at understøtte anvendelsen af den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol som længevarende behandling.

Selv om de tilgængelige metaanalyser hovedsageligt omfattede enkelt dosisundersøgelser, gav disse data alligevel yderligere indsigt i virkningen af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen. For en enkelt dosis dextropropoxyfen 65 mg mod postoperative smerter var det påkrævede antal til gavnlig behandling med minimum 50 % smertelindring 7,7 (95 % konfidensinterval 4,6 til 22) sammenlignet med placebo over 4-6 timer. Det vil sige, at én ud af otte forsøgspersoner med moderate til stærke smerter oplevede mindst 50 % smertelindring med dextropropoxyfen 65 mg, hvilket de ikke ville have gjort med placebo. For den tilsvarende dosis dextropropoxyfen i kombination med paracetamol 650 mg var det påkrævede antal til gavnlig behandling 4,4 (3,5 til 5,6) sammenlignet med placebo, hvilket angiver, at dette har en bedre virkning.

Til akutte smerter var den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol tilsyneladende et effektivt smertestillende lægemiddel. Dette er forventeligt, da paracetamol alene er et effektivt smertestillende lægemiddel. Der foreligger dog ikke tilstrækkelig dokumentation fra kliniske undersøgelser om, at virkningen af kombinationen af dextropropoxyfen og paracetamol skulle være bedre end ved normale terapeutiske doser af paracetamol. I de undersøgelser, der påviser en større virkning end ved paracetamol alene, er der anvendt doser af paracetamol, der er mindre end ved normal terapeutisk

behandling. Ibuprofen har også vist sig at være mere effektivt som enkeltdosis til behandling af postoperative smerter, og tramadol har samme virkning under disse forhold.

Mod kroniske smerter har andre kombinationer af paracetamol og et opioid (såsom en fastdosiskombination af paracetamol og kodeinfosfat) eller en kombination af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) og et andet opioid end dextropropoxyfen vist sig at være mindst lige så effektivt som den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol.

Sikkerhed

Den generelle sikkerhedsprofil for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er baseret på omfattende erfaring efter markedsføring (over 40 år).

De hyppigst indberettede bivirkninger med dødelig udgang omfattede sygdomme i lever og galdeveje, hudsygdomme, almene sygdomme, sygdomme i blod- og lymfesystemet, sygdomme i nervesystemet, gastrointestinale sygdomme samt hjertesygdomme.

De største betænkeligheder vedrørende dextropropoxyfen er dog, at det har et meget snævert terapeutisk indeks under normale anvendelsesbetingelser: efter overdosis, viser hjerterytmier (som ikke kan standses med naloxon) og bivirkninger ved opioider (som f.eks. respirationshæmning) sig hurtigt og er ofte dødelige – det er dokumenteret, at dødeligheden er højere end eksempelvis for tricykliske antidepressive midler.

Det snævre terapeutiske indeks betyder, at utilsigtet overdosis er en reel mulighed under normale anvendelsesbetingelser, navnlig for patienter, som samtidig behandles med visse andre lægemidler, eller når det kombineres med selv en lille mængde alkohol.

Siden 2005, hvor benefit/risk-vurderingerne af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen blev gennemført i Det Forenede Kongerige, Sverige, Frankrig og Irland – og hvorefter fastdosiskombinationsproduktet (paracetamol og dextropropoxyfen) blev trukket tilbage fra markedet i Det Forenede Kongerige, Sverige og Irland – er der fremkommet en stor mængde oplysninger om sikkerheden.

Navnlig viste mere omfattende data fra Frankrig om dødstal på nationalt plan, især retsvidenskabelige toksikologiske resultater, at der skete langt flere dødsfald i forbindelse med brugen af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen end før antaget.

Også i Irland viste analyser i 2009 af yderligere data fra alkohol- og narkotikaforskningsenheden ved det irske sundhedsforskningsorgan (Health Research Board) en betragtelig underrapportering af dødsfald, som var forbundet med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, – femten gange flere dødsfald end tidligere indberettet.

Undersøgelser i Det Forenede Kongerige viste også fordele ved at trække dextropropoxyfen tilbage fra markedet – med et tydeligt fald i antallet af dødsfald forbundet med dextropropoxyfen, dog uden nogen stigning i antallet af dødsfald som følge af forgiftning med almindelige smertestillende midler.

Efter at have gennemgået de tilgængelige data vurderede CHMP, at de forskellige tal, der fremgår af datakilderne (spontane rapporter, retsmedicinske centre, giftinformationscentraler, nationale dødsstatistikker), generelt viste et betydeligt antal af dødsfald, hvor dextropropoxyfen fandtes på toksisk niveau.

På baggrund af de tilgængelige datakilder var CHMP af den holdning, at de spontane rapporter i betydelig grad undervurderer antallet af rapporterede dødsfald, der kan sammenkædes med dextropropoxyfen. CHMP mente desuden, at de indsamlede data fra de nationale giftinformationscentraler har begrænsninger i denne situation, eftersom dextropropoxyfen kan være dødbringende efter ekstremt kort tid (under en time). Hvis en patient dør, før denne kommer under medicinsk behandling, er det ikke sandsynligt, at giftinformationscentralerne kontaktes. Derfor stammer de mest pålidelige data fra retsmedicinske analyser og nationale dødsstatistikker, og en komplet gennemgang af de dødelige overdoser, der kan sammenkædes med dextropropoxyfen (alene og i kombination med paracetamol/koffein), understøttede den vigtigste betænkelighed ved den dødelige toksicitet ved lægemidler indeholdende dextropropoxyfen under normale anvendelsesbetingelser på grund af deres snævre terapeutiske indeks.

Tilstedeværelsen af en parenteral formulering kan ses som en yderligere terapeutisk mulighed, da det formentlig vil reducere risikoen for utilsigtet overdosering (af patienter, der tager mere, fordi virkningen udebliver) og for tilsigtet overdosering (afhængig af, hvor forsyningerne blev opbevaret). CHMP vurderede dog, at parenterale opioider medfører yderligere betydelige risici i sig selv, herunder misbrug/afhængighed og diversion, hvilket også er et stort problem.

Risikonedsettende foranstaltninger

De risikonedsettende foranstaltninger, som blev foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, bestod bl.a. i begrænsning af brugen af produktet (dvs. ændringer i produktresuméerne for at begrænse patientpopulationen, mindre pakningsstørrelser), ændring af doseringen (f.eks. en mindre dosering til ældre) samt tilføjelse af yderligere sikkerhedsadvarsler (f.eks. om brug sammen med alkohol, afhængighed og tolerance, brug i kombination med andre centralt virkende smertestillende midler, og overdosering hos børn).

Der blev dog ikke taget hensyn til behovet for nationale dødelighedsdata, især retsvidenskabelige patologiske data, for at sikre, at de risikonedsettende foranstaltninger virker: det er ikke muligt at anvende rutineindsamlede (spontane) data til at vurdere virkningen af de risikonedsettende foranstaltninger på grund af den betragtelige underreportering af selv alvorlige hændelser, herunder dødsfald. Desuden havde det i nogle medlemsstater været både vanskeligt og tidskrævende at indsamle de nødvendige data til artikel 31-indbringelsen, og det ville være upraktisk og på mellemlang sigt umuligt at overvåge virkningen af risikonedsettende foranstaltninger i disse lande.

Bortset fra de yderligere advarsler og mere omfattende kontraindikationer, som blev foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, afspejlede forslagene om ændring af produktresuméer og indlægssedler – f.eks. med hensyn til indikationer – de eksisterende forskelle i Europa, og de var ofte ukonsekvente hver for sig.

Benefit/risk-forhold

De tilgængelige data viste kun en begrænset virkning af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen til symptomatisk behandling af smerter. Nogle patienter oplever, at disse lægemidler er effektive til smertebehandling, men resultater fra kliniske undersøgelser giver ikke dokumentation for større virkning af dextropropoxyfen alene eller i kombination med paracetamol sammenlignet med normale terapeutiske doser af simple smertestillende lægemidler. Manglen på data om den langsigtede virkning gjorde det desuden umuligt at træffe endegyldige konklusioner om virkningen af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen som langtidsbehandling.

Selv om spontane rapporter antydede, at sikkerhedsrisikoen i forbindelse med overdosering ikke var signifikant, bekræftede andre mere udførlige data, især fra retsmedicinske centre og nationale dødsstatistikker, at risikoen for utilsigtet dødelig overdosering, der kan sammenkædes med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, er et stort problem, hovedsageligt på grund af deres snævre terapeutiske indeks og høje dødsrate. De forskellige tal, der fremgår af datakilderne (spontane rapporter, retsmedicinske centre, giftinformationscentraler, nationale dødsstatistikker), viste generelt et betydeligt antal af dødsfald, hvor dextropropoxyfen fandtes på toksisk niveau. En betragtelig del af de dødelige overdoser under normale anvendelsesbetingelser til den godkendte indikation smerter er utilsigtede – og disse tilfælde alene har en væsentlig indvirkning på folkesundheden.

Set i lyset af den komplekse sammenhæng, hvori de dødelige overdoseringer fandt sted under normale anvendelsesbetingelser, samt det snævre terapeutiske indeks og risikoen for hurtig død, mente CHMP ikke, at de ovennævnte foreslåede tiltag for at mindske risikoen, såsom indsnævring af indikationen, reduktion af pakningernes størrelse og/eller flere sikkerhedsadvarsler og kontraindikationer (ud over dem, der findes i produktinformationen), ville nedbringe risikoen til et acceptabelt niveau.

Selv om en parenteral formulering af dextropropoxyfen kan ses som en yderligere terapeutisk mulighed, medfører parenterale opioider yderligere betydelige risici i sig selv, såsom misbrug/afhængighed og diversion, hvilket det er vanskeligt at retfærdiggøre i dette tilfælde på grund af manglen på dokumentation for virkningen.

På baggrund af den begrænsede virkning og den signifikante risiko for dødelig overdosering (især utilsigtet overdosering) var CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen var negativt. CHMP anbefalede derfor tilbagekaldelse af alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen.

En gruppe indehavere af markedsføringstilladelse var uenige i udtalelsen, hvori det blev anbefalet at tilbagekalde markedsføringstilladelserne, og anmodede om en revurdering af den.

Efter en gennemgang af den detaljerede skriftlige begrundelse for revurdering og den mundtlige redegørelse fra indehaverne af markedsføringstilladelse fandt CHMP, at udformningen af den foreslåede kliniske undersøgelse til påvisning af, at kombinationen af dextropropoxyfen og paracetamol havde bedre virkning end paracetamol alene, var mangelfuld, og selv en veludformet undersøgelse ville ikke ændre benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen i lyset af dets snævre terapeutiske indeks.

CHMP konkluderede derfor ved flertalsafgørelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er negativt, og at dets udtalelse af 25. juni 2009 ikke skulle revideres for orale/rektale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, og anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne inden for en periode på 15 måneder fra Kommissionens afgørelse for at gøre det muligt at flytte patienter til sikrere alternativer i betragtning af den udbredte kliniske anvendelse af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen og den store patienteksponering i visse medlemsstater.

Selvom der er risiko for en dødelig overdosis, fandt CHMP, at denne er begrænset for parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, da de indgives i hospitalsregi (af sundhedspersonalet), at disse lægemidler er klassificeret som receptpligtige narkotika (i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt), og da der savnes dokumentation for dødelig overdosering, navnlig utilsigtet overdosering. CHMP behandlede dog også det fastlagte snævre terapeutiske indeks og andre velkendte risici, som er forbundet med brugen af parenterale opioider og muligvis forbundet med brugen af parenteral dextropropoxyfen, såsom misbrug og afhængighed. Da virkningen af parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen ikke er fastslået, konkluderede CHMP dog, at benefit/risk-forholdet for parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen var negativt, og anbefalede suspendering af

markedsføringstilladelserne inden for en periode på 15 måneder fra Kommissionens afgørelse, så sundhedspersonalet kunne forberede sig på et eventuelt skift til alternative behandlinger. For at ophæve suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge dokumentation for en patientpopulation, i hvilken benefit/risk-forholdet for parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er positivt.

BEGRUNDELSE FOR SUSPENDING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen.
- Udvalget bedømte begrundelserne for revurdering, som blev fremlagt af en gruppe af indehavere af markedsføringstilladelse den 15. juli 2009, oplysningerne fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse i forbindelse med de mundtlige redegørelser den 20. oktober 2009, og de faglige drøftelser i udvalget.
- CHMP fandt ikke, at virkningen af parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen var fastslået.
- Udvalget behandlede risikoen for dødelige overdoser med dextropropoxyfen. Udvalget bemærkede, at risikoen er begrænset for de parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, da de indgives i hospitalsregi (af sundhedspersonalet), og at disse lægemidler er klassificeret som receptpligtige narkotika (i den medlemsstat, hvor lægemidlet er godkendt). CHMP noterede sig det snævre terapeutiske indeks for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen. CHMP behandlede desuden andre kendte risici forbundet med brugen af parenterale opioider, f.eks. risiko for misbrug og afhængighed.
- Udvalget konkluderede, at risiciene forbundet med brug af parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen til behandling af symptomatiske smerter opvejer de potentielle fordele, da virkningen ikke er fastslået.

Anbefalede CHMP, efter at have overvejet sagen, som den fremstår i den vedlagte vurderingsrapport, suspending af markedsføringstilladelserne for alle de parenterale lægemidler, der er nævnt i bilag I, hvilket skal ske inden for en periode på 15 måneder fra Kommissionens afgørelse, så sundhedspersonalet kan forberede sig på et eventuelt skift til alternative behandlinger. For at ophæve suspendingen skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge dokumentation for en patientpopulation, i hvilken benefit/risk-forholdet for parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er positivt.

BILAG III
BETINGELSER FOR OPHÆVELSE AF SUSPENDERINGEN

For ophæve suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge følgende for de nationale kompetente myndigheder:

- Dokumentation for en patientpopulation, i hvilken benefit/risk-forholdet for parenterale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er positivt.