

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Cyprus	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Capsule	Oraal gebruik
Frankrijk	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Capsule	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Zetpil	Rectaal gebruik
Frankrijk	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolco	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	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	Capsule, hard	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	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	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	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	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	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	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Prolonged-release capsule	Oraal gebruik
Denemarken	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Frankrijk	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablet	Oraal gebruik

Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Capsule met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Capsule met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Capsule met verlengde afgifte, hard	Oraal gebruik
Zweden	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET
EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN DEXTROPROPOXYFEEN BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (zie bijlage I)

Geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten (als enige werkzame stof of in combinatie met paracetamol of paracetamol/cafeïne), worden gebruikt voor de symptomatische behandeling van pijn, en zijn op dit moment in een aantal lidstaten toegelaten. De goedgekeurde indicaties in de verschillende lidstaten lopen aanzienlijk uiteen van “matige tot ernstige pijn”, “lichte tot matige pijn” en “acute en chronische pijn door verschillende oorzaken”.

De Europese Commissie heeft op grond van aanwijzingen dat het middel schadelijk zou kunnen zijn volgend uit meldingen van fatale overdosering, uiteenlopende veiligheidsbeoordelingen en eerder genomen regulerende maatregelen in een aantal lidstaten, een verwijzing krachtens artikel 31, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, gestart om deze volksgezondheidskwestie te onderzoeken voor geneesmiddelen die dextropropoxyfeen en paracetamol bevatten. Zij heeft de zaak daarom op 30 november 2007 verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

Na overweging van de voornaamste bedenkingen van het CHMP ten aanzien van de toxiciteit van dextropropoxyfeen, gezien de smalle therapeutische breedte van de stof, de bijwerkingen ervan op het cardiorespiratoire systeem en het gebrek aan informatie over het gebruik van dextropropoxyfeen als enkelvoudig geneesmiddel, stemde de Europese Commissie er op 31 maart 2009 mee in de omvang van de verwijzing uit te breiden en ook toegelaten geneesmiddelen die alleen dextropropoxyfeen bevatten in het onderzoek op te nemen.

Het CHMP beoordeelde zowel de gegevens die door de handelsvergunninghouders in antwoord op de bovengenoemde bedenkingen waren overgelegd, als de beschikbare gegevens uit de lidstaten met betrekking tot geneesmiddelenintoxicatie met dextropropoxyfeen en onderzoek van verdachte sterfgevallen op hun grondgebied.

Werkzaamheid

De beschikbare gegevens over de werkzaamheid zijn vanwege methodologische tekortkomingen, zoals het ontbreken van een steekproefgrootteberekening in de meerderheid van de dubbelblinde onderzoeken betreffende acute pijn, en het gebrek aan gegevens over de langetermijnwerkzaamheid, ontoereikend om het gebruik van de vaste combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol als langdurige behandeling te ondersteunen.

Hoewel de beschikbare meta-analysen grotendeels onderzoeken met eenmalige toediening omvatten, gaven deze gegevens ook nader inzicht in de werkzaamheid van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. Voor een enkele dosis van 65 mg dextropropoxyfeen bij postoperatieve pijn was de NNT (‘number needed to treat’) voor het bereiken van ten minste 50 % pijnvermindering 7,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval 4,6 tot 22) in vergelijking met placebo gedurende 4-6 uur. Dit betekent dat één op de acht patiënten met pijn van matige tot ernstige intensiteit ten minste 50 % pijnvermindering zou ondervinden met 65 mg dextropropoxyfeen en dit niet zou hebben ondervonden met placebo. Voor de equivalente dosis dextropropoxyfeen in combinatie met paracetamol 650 mg, was de NNT 4,4 (3,5 tot 5,6) in vergelijking met placebo, wat op een grotere werkzaamheid wijst.

Bij acute pijn bleek de vaste combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol een werkzaam analgeticum; dit is volgens verwachting, aangezien paracetamol alleen ook een werkzame pijnstiller is.

Klinische onderzoeken leverden echter geen duidelijk bewijs dat de werkzaamheid van de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol groter is dan die van normale therapeutische doses paracetamol alleen. In de onderzoeken die superioriteit ten opzichte van paracetamol alleen suggereerden, werden subtherapeutische doses paracetamol gebruikt. Ibuprofen bleek bij eenmalige toediening ook werkzaam wat betreft het bestrijden van ernstige postoperatieve pijn, terwijl tramadol in deze omstandigheden even werkzaam was.

Voor chronische pijn werd aangetoond dat combinaties van paracetamol en een opiaat (zoals een vaste-dosiscombinatie van paracetamol en codeïnefosfaat), of een combinatie van een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID) en een ander opiaat dan dextropropoxyfeen, minstens zo effectief zijn als de vaste-dosiscombinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol.

Veiligheid

Het totale veiligheidsprofiel van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen is gebaseerd op uitgebreide postmarketingervaring (meer dan 40 jaar).

De meest voorkomende bijwerkingen met fatale afloop zijn lever- en galaandoeningen, huidandoeningen, algemene aandoeningen, bloed- en lymfestelselaandoeningen, zenuwstelselaandoeningen, maag-darmstelselaandoeningen en hartaandoeningen.

Het belangrijkste probleem met betrekking tot de veiligheid van dextropropoxyfeen is echter dat het middel onder normale gebruiksomstandigheden een zeer smalle therapeutische breedte heeft: hartritmestoornissen (die niet met naloxon kunnen worden verholpen) en bijwerkingen van opiaten (zoals ademhalingsdepressie) treden na overdosering snel op en zijn vaak fataal. Er is aangetoond dat de letaliteit hoger is dan voor bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva.

Omdat de therapeutische breedte smal is, is een onbedoelde overdosering onder normale gebruiksomstandigheden een reële mogelijkheid, vooral bij patiënten die gelijktijdig bepaalde andere geneesmiddelen gebruiken, of in combinatie met zelfs een kleine hoeveelheid alcohol.

Nadat in 2005 in het Verenigd Koninkrijk, Zweden, Frankrijk en Ierland de baten-risicobeoordelingen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen waren uitgevoerd (waarna de vaste-dosiscombinatie van paracetamol + dextropropoxyfeen in het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Ierland van de markt werd gehaald), is een aanzienlijke hoeveelheid belangrijke nieuwe informatie over de veiligheid beschikbaar gekomen.

Vooraf uitgebreidere sterftegegevens uit Frankrijk, met name resultaten van forensisch-toxicologisch onderzoek, leverden bewijs voor een aanzienlijk hoger aantal sterfgevallen in verband met het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen dan eerder was geschat.

In 2009 bracht een analyse van nadere gegevens van de Alcohol and Drug Research Unit van de Ierse Health Research Board aan het licht dat er sprake was van aanzienlijke onderrapportage van sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. De letaliteit bleek vijftien maal zo hoog als eerder was gemeld.

Bovendien bleek uit wetenschappelijk onderzoek in het Verenigd Koninkrijk dat het van de markt halen van dextropropoxyfeen een gunstig effect had. Het aantal sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen bleek duidelijk te zijn gedaald, zonder dat dit gepaard ging met een hogere sterfte door vergiftiging met andere veelgebruikte pijnstillers.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het CHMP van oordeel dat de verschillende cijfers uit de diverse gegevensbronnen (spontane meldingen, forensische en vergiftigingencentra, nationale sterftestatistieken) over het geheel genomen een aanzienlijk aantal sterfgevallen lieten zien waarbij toxische concentraties dextropropoxyfeen werden aangetroffen.

Op basis van de gegevens uit de beschikbare bronnen was het CHMP van mening dat de spontane meldingen een forse onderschatting waren van het aantal gerapporteerde sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen. Het CHMP oordeelde ook dat de gegevens afkomstig van nationale vergiftigingencentra in deze situatie eveneens van beperkte waarde zijn, aangezien dextropropoxyfeen zeer snel tot de dood kan leiden (in minder dan een uur); als een patiënt overlijdt voordat er medische hulp is, is het niet waarschijnlijk dat contact wordt opgenomen met het vergiftigingencentrum. Dientengevolge komen de meest betrouwbare gegevens uit forensische analyse en nationale sterftestatistieken, en een compleet overzicht van de gevallen van fatale overdosering die verband houden met dextropropoxyfeen (alleen en in combinatie met paracetamol/cafeïne), voedden de grote ongerustheid over de fatale toxiciteit van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden als gevolg van de smalle therapeutische breedte van deze middelen.

Maatregelen voor het minimaliseren van de risico's

Door de vergunninghouders voorgestelde maatregelen voor het minimaliseren van de risico's betroffen onder meer beperking van het gebruik van het middel (d.w.z. wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken ter beperking van de populatie; verkleining van de verpakking), aanpassing van de dosering (bijvoorbeeld verlaging van de dosering voor ouderen) en toevoeging van extra veiligheidswaarschuwingen (bijvoorbeeld over gelijktijdig gebruik met alcohol, afhankelijkheid en verdraagbaarheid, combinatie met andere centraal werkende pijnstillers en overdosering bij kinderen).

Er werd echter geen rekening gehouden met het feit dat er nationale sterftegegevens en met name forensisch-pathologische gegevens nodig zijn om te controleren of de risicominimaliserende maatregelen doeltreffend zijn: gezien de aanzienlijke onderrapportage, zelfs van ernstige bijwerkingen als overlijden, is het niet mogelijk om de effectiviteit van de risicominimaliserende maatregelen te beoordelen aan de hand van routinematig vergaarde (spontane) gegevens. Bovendien was het in sommige lidstaten moeilijk en tijdrovend geweest om de relevante gegevens ten behoeve van de verwijzing krachtens artikel 31 te verzamelen en zou het onpraktisch en op de middellange termijn onhaalbaar zijn om de effectiviteit van risicominimaliserende activiteiten in deze landen te controleren.

Met uitzondering van de krachtigere waarschuwingen en de uitgebreidere contra-indicaties die door diverse vergunninghouders waren voorgesteld, waren de voorstellen voor wijzigingen in de samenvattingen van de productkenmerken en de bijsluiters (bijvoorbeeld met betrekking tot de indicatie) een afspiegeling van de bestaande verschillen in Europa en vaak intern niet consistent. Een voorbeeld hiervan is het voorstel om chronische pijn expliciet te contra-indiceren, in de context van een samenvatting van de productkenmerken die ook instructies bevat voor herhalingsrecepten "voor maximaal drie maanden".

Het verkleinen van de verpakking (tot bijvoorbeeld slechts 10 tabletten) als maatregel voor het minimaliseren van de risico's zal hierop waarschijnlijk geen invloed van belang hebben, omdat de fatale dosis (vooral in combinatie met alcohol) minder dan 10 tabletten is. Ook is het niet waarschijnlijk dat een kleinere verpakking tot een kleinere voorraad bij de patiënt thuis zal leiden. Het is immers niet ondenkbaar dat patiënten die voor chronische pijn worden behandeld, een voorraad voor een maand in één keer meekrijgen.

Het is evenmin waarschijnlijk dat voorstellen om de hoeveelheid per recept te beperken tot maximaal 15 dagen of één maand, waarna eerst weer een beoordeling door de voorschrijver vereist is, enige invloed van belang hebben op minimalisering van de risico's. De patiënt kan in dat geval nog steeds over een aanzienlijke hoeveelheid beschikken die hoger is dan de fatale dosis.

Baten-risicoverhouding

De beschikbare gegevens laten zien dat dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen slechts een beperkte werkzaamheid hebben bij de symptomatische behandeling van pijn. Hoewel sommige patiënten aangeven voor pijnbestrijding baat te hebben bij deze geneesmiddelen, kan uit de resultaten van klinische onderzoeken niet worden afgeleid dat de werkzaamheid van dextropropoxyfeen alleen of in combinatie met paracetamol groter is dan die van normale therapeutische doses van eenvoudige pijnstillers. Daarnaast was het, door gebrek aan gegevens over de langetermijnwerkzaamheid, niet mogelijk definitieve conclusies te trekken over de werkzaamheid van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen als langdurige behandeling.

Hoewel het aantal spontane meldingen suggereerde dat het veiligheidssignaal voor overdosering geen reden tot bezorgdheid zou zijn, bevestigden andere, vollediger gegevens, in het bijzonder die afkomstig van forensische centra en uit nationale sterftestatistieken, dat het risico van onbedoelde fatale overdosering onder normale gebruiksomstandigheden in verband met het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen wel degelijk een punt van grote zorg is, voornamelijk vanwege de smalle therapeutische breedte en de hoge letaliteit. De verschillende cijfers uit de beschikbare gegevensbronnen (spontane meldingen, forensische en vergiftigingencentra, nationale sterftestatistieken) lieten over het geheel genomen een aanzienlijk aantal sterfgevallen zien waarbij toxische concentraties dextropropoxyfeen werden aangetroffen. Een aanmerkelijk deel van de fatale overdoses is onbedoeld (treedt op onder normale gebruiksomstandigheden voor de toegelaten indicatie pijn) en alleen deze gevallen hebben al een aanzienlijke impact op de volksgezondheid.

In het licht van de complexe context waarbinnen de gevallen van fatale overdosering zich onder normale gebruiksomstandigheden voordeden, en gezien de smalle therapeutische breedte en de mogelijkheid van een snel intredende dood, oordeelde het CHMP dat de bovengenoemde voorgestelde maatregelen om het risico te minimaliseren, te weten beperking van de indicaties, verkleining van de verpakking en/of toevoeging van extra veiligheidswaarschuwingen en contra-indicaties (ook naast de productinformatie), de risico's niet tot een aanvaardbaar niveau zouden kunnen verlagen.

Op grond van de beperkte werkzaamheid en het aanmerkelijke risico van fatale overdosering (met name onbedoelde overdosering) is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen negatief is. Het CHMP heeft dan ook geadviseerd alle handelsvergunningen voor geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten, in te trekken.

Een aantal vergunninghouders was het niet eens met de aanbeveling de handelsvergunningen in te trekken en verzocht om herbeoordeling van het advies.

Na bestudering van de uitvoerige motivering voor herbeoordeling die bedoelde handelsvergunninghouders schriftelijk hebben ingediend en mondeling hebben toegelicht, was het CHMP van mening dat de opzet van de voorgestelde klinische studie die moet aantonen dat de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol werkzamer is dan enkel paracetamol, tekortkomingen vertoonde en dat ook een goed opgezet onderzoek de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten, gezien de smalle therapeutische breedte niet zou wijzigen.

Dientengevolge concludeerde het CHMP bij meerderheid van stemmen dat de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen negatief is en dat zijn advies van 25 juni 2009 niet diende te worden gewijzigd voor oraal ingenomen of rectaal toegediende dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. Het adviseerde de intrekking van de handelsvergunningen binnen de eerstvolgende 15 maanden na het besluit van de Commissie te effectueren om patiënten gelegenheid te geven over te stappen op veiliger alternatieven, gezien het uitgebreide klinische gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen en de omvangrijke blootstelling van patiënten in sommige lidstaten.

REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het Comité de motivering voor herbestudering die een aantal vergunninghouders op 15 juli 2009 heeft ingediend, heeft beoordeeld, alsmede de informatie die de vergunninghouders hebben verstrekt tijdens een mondelinge toelichting op 20 oktober 2009 en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité;
- het Comité van oordeel was dat geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten slechts een beperkte werkzaamheid bij de symptomatische behandeling van pijn hebben aangetoond;
- het CHMP heeft meegewogen dat een aanzienlijk aantal sterfgevallen is gerapporteerd waarbij toxische concentraties dextropropoxyfeen zijn aangetroffen, wat bevestigt dat het risico van onbedoelde fatale overdosering waarmee het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen gepaard gaat en dat samenhangt met de smalle therapeutische breedte van deze middelen, een punt van grote zorg is;
- het CHMP concludeerde dat, in het licht van de beschikbare gegevens, het risico van onbedoelde fatale overdosering waarmee het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen voor de symptomatische behandeling van pijn gepaard gaat, groter is dan de beperkte voordelen van deze middelen, en het Comité tevens van oordeel was dat de voorgestelde maatregelen om het risico te minimaliseren, de risico's niet tot een aanvaardbaar niveau konden verlagen,

heeft het CHMP, na bestudering van de zaak zoals uiteengezet in het bijgevoegde beoordelingsrapport van de verwijzing, geadviseerd alle handelsvergunningen voor alle oraal ingenomen of rectaal toegediende geneesmiddelen genoemd in bijlage I in te trekken en de intrekking binnen de komende 15 maanden na het besluit van de Commissie te effectueren om patiënten gelegenheid te geven over te stappen op veiligere alternatieven, in het bijzonder gezien het uitgebreide klinisch gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen en de omvangrijke blootstelling van patiënten in sommige lidstaten.