

**DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE  
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH  
ČLANICAH**

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropoksifen**

<b><u>Država članica</u></b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakost/ dekstropoksifen/ paracetamol/ kofein</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Pot uporabe zdravila</u></b>
Belgija	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Ciper	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Ciper	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Svečka	Rektalna uporaba
Francija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	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	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Francija	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	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	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	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	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	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	Tableta	Peroralna uporaba



**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Luksemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsula	Peroralna uporaba
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Norveška	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Portugalska	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Obložena tableta	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen**

<b><u>Država članica</u></b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Pot uporabe zdravila</u></b>
Belgija	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralna uporaba
Danska	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Danska	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralna uporaba
Danska	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Danska	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Finska	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Finska	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralna uporaba
Francija	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tableta	Peroralna uporaba

**Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen**

<b><u>Država članica</u></b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Pot uporabe zdravila</u></b>
Grčija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Luksemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Nizozemska	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsula s prirejenim sproščanjem	Peroralna uporaba
Španija	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Kapsula s podaljšanim sproščanjem, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tableta	Peroralna uporaba
Švedska	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tableta	Peroralna uporaba

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJ ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO DEKSTROPROPOKSIFEN (glejte Dodatek I)

Zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen (kot edino sestavino ali v kombinaciji s paracetamolom ali paracetamolom in kofeinom), se uporabljajo za simptomatsko zdravljenje bolečin in so trenutno odobrena v več državah članicah. V državah članicah so v odobrenih indikacijah velike razlike, in sicer segajo od „zmerne do hude bolečine“, „blage do zmerne bolečine“ do „akutne in kronične bolečine različnega izvora“.

Na osnovi dokazov o škodljivih učinkih iz poročil o smrtnih izidih zaradi prevelikih odmerkov, različnih varnostnih pregledih in preteklih regulativnih ukrepov, opravljenih v več državah članicah, je Evropska komisija sprožila napotitveni postopek po členu 31(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za obravnavo tega vprašanja javnega zdravja za zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen in paracetamol, in je zato dne 30. novembra 2007 napotila zadevo na CHMP.

Po obravnavi pglavitnih zadržkov CHMP glede toksičnosti dekstropropoksifena in ob upoštevanju ozkega terapevtskega indeksa ter njegovih neželenih učinkov na srčno-dihalni sistem ter pomanjkanja podatkov o uporabi zdravil z dekstropropoksifenom kot edino sestavino, se je Evropska komisija dne 31. marca 2009 odločila razširiti obseg napotitvenega postopka z vključitvijo odobrenih zdravil, ki vsebujejo le dekstropropoksifen.

CHMP je pregledal podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili za obravnavo zgoraj omenjenih zadržkov, ter razpoložljive podatke držav članic o zastrupitvah z zdravili, ki vsebujejo dekstropropoksifen, in o preiskavah sumljivih smrtnih primerov v posameznih državah.

#### Učinkovitost

Razpoložljivi podatki o učinkovitosti so omejeni zaradi metodoloških pomanjkljivosti, kot sta odsotnost izračuna velikosti vzorca v večini dvojno slepih študij akutne bolečine in pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti v podporo uporabi fiksne kombinacije dekstropropoksifena in paracetamola za dolgoročno zdravljenje.

Čeprav so bile v razpoložljive metaanalize večinoma vključene študije posameznih odmerkov, pa ti podatki omogočajo dodaten vpogled v učinkovitost zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen. Za enojen odmerek dekstropropoksifena 65 mg za postoperativno bolečino je bilo število bolnikov, potrebnih za doseganje koristi vsaj 50-odstotnega olajšanja bolečine, 7,7 (95-odstotni interval zaupanja od 4,6 do 22) v primerjavi s placebom v obdobju 4–6 ur. To pomeni, da bi se vsakemu osmemu preiskovancu z bolečino zmerne do hude intenzivnosti z dekstropropoksifenom 65 mg bolečina zmanjšala za najmanj 50 %, kar se ne bi zgodilo s placebom. Za enakovreden odmerek dekstropropoksifena v kombinaciji s paracetamolom 650 mg je bila vrednost NNT 4,4 (od 3,5 do 5,6) v primerjavi s placebom, kar kaže na večjo učinkovitost.

Pokazalo se je, da je za akutno bolečino fiksna kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola učinkovit analgetik; to je pričakovano, saj je paracetamol tudi sam učinkovit analgetik. Vendar iz kliničnih preskušanj ni jasnega dokaza, da je kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola učinkovitejša od običajnih terapevtskih odmerkov samega paracetamola; v preskušanjih, ki so pokazala večjo učinkovitost od samega paracetamola, so uporabljali subterapevtske odmerke paracetamola. Za ibuprofen so dokazali, da je v enojnem odmerku učinkovitejši pri obvladovanju hude postoperativne bolečine, pri čemer je enako učinkovit tudi tramadol.

Pri kronični bolečini pa so za druge kombinacije paracetamola in opioida (kot je fiksna kombinacija odmerkov paracetamola in kodein fosfata) ali kombinacijo nesteroidnega protivnetnega zdravila (NSAID) in opioida, ki ni dekstropropoksifen, dokazali, da so vsaj tako učinkovite kot fiksna kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola.

## **Varnost**

Skupni varnostni profil zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, temelji na obsežnih izkušnjah, pridobljenih, odkar je zdravilo na trgu (več kot 40 let).

Najpogosteje opisani neželeni učinki s smrtnim izidom so bila obolenja jeter, žolčnika in žolčevodov, bolezni kože, splošne težave, bolezni krvi in limfnega sistema, bolezni živčevja, bolezni prebavil in srčne bolezni.

Vendar je ključni varnostni pomislek glede dekstropropoksifena ta, da ima dekstropropoksifen pod normalnimi pogoji uporabe zelo ozek terapevtski indeks: po prevelikem odmerjanju se srčne aritmije (ki jih ni mogoče odpraviti z naloksonom) in neželeni učinki opioidov (na primer depresija dihanja) pojavijo hitro in so pogosto smrtni – dokazano je, da je število smrtnih primerov višje kot na primer pri tricikličnih antidepresivih.

Ozek terapevtski indeks pomeni, da je nenamerno prekomerno odmerjanje dejansko možno pod normalnimi pogoji uporabe, zlasti pri bolnikih z določenimi sočasno uporabljanimi zdravili ali v kombinaciji z že zelo majhno količino alkohola.

Pregledi koristi in tveganj za zdravila z dekstropropoksifenom, ki so bili izvedeni v Združenem kraljestvu, na Švedskem, v Franciji in na Irskem leta 2005 – posledica tega je bil umik kombiniranega zdravila s fiksnim odmerkom (paracetamol + dekstropropoksifen) s trga v Združenem kraljestvu, na Švedskem in Irskem – so zagotovili številne pomembne nove informacije o varnosti.

Zlasti obsežnejši podatki o umrljivosti na nacionalni ravni iz Francije, predvsem forenzični toksikološki rezultati, so pokazali bistveno večje število smrti zaradi uporabe zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, kot so ocenjevali dotlej.

Podobno je leta 2009 na Irskem analiza nadaljnjih podatkov enote za raziskavo zlorabe alkohola in drog Raziskovalnega odbora za zdravje razkrila bistveno premajhno poročanje o smrtih, povezanih z zdravili, ki vsebujejo dekstropropoksifen, kar je pomenilo petnajstkrat večjo stopnjo umrljivosti od stopnje, o kateri so poročali dotlej.

Poleg tega je raziskava v Združenem kraljestvu dokazala koristi umika dekstropropoksifena s trga z jasno dokazanim zmanjšanjem števila smrti, povezanih z dekstropropoksifenom, vendar brez povečanja umrljivosti zaradi zastrupitve z drugimi običajnimi analgetiki.

CHMP je po pregledu vseh razpoložljivih podatkov menil, da so različne številke iz virov podatkov (spontana poročila, forenzični centri, centri za zastrupitve, nacionalne statistike umrljivosti) pokazale skupno pomembno število smrti, pri katerih je dekstropropoksifen prisoten v toksičnih ravneh.

CHMP je na osnovi razpoložljivih virov podatkov menil, da spontana poročila bistveno podcenjujejo število objavljenih smrti, povezanih z dekstropropoksifenom. CHMP je menil, da so podatki, zbrani iz nacionalnih centrov za zastrupitve, v tem primeru omejeni, saj lahko dekstropropoksifen povzroči smrt zelo hitro (v manj kot eni uri); če bolnik umre preden dobi zdravniško pomoč, centri za zastrupitve

verjetno niso obveščeni. Zaradi tega najbolj zanesljivi podatki izhajajo iz forenzičnih analiz in nacionalnih statistik umrljivosti, popoln pregled primerov prevelikih odmerkov s smrtnim izidom, povezanih z dekstropropoksifenom (samim ali v kombinaciji s paracetamolom/kofeinom), pa podpira poglavitni zadržek, ki zadeva smrtno toksičnost zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, pod normalnimi pogoji uporabe zaradi njihovega ozkega terapevtskega indeksa.

### **Ukrepi za zmanjševanje tveganja**

Ukrepi za zmanjševanje tveganja, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so vključevali omejitev uporabe zdravila (tj. spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za omejitev populacije, zmanjšanje velikosti pakiranja), spremembe načina odmerjanja (npr. zmanjšanje odmerjanja pri starejši populaciji) in dodajanje nadaljnjih varnostnih opozoril (npr. o sočasni uporabi z alkoholom, odvisnosti in toleranci, kombinaciji z drugimi analgetiki s centralnim delovanjem ter prekomernem odmerjanju pri otrocih).

Potrebi po nacionalnih podatkih o umrljivosti, zlasti podatkih o forenzični patologiji, za zagotovitev učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj, ni bilo namenjene posebne pozornosti: zaradi bistveno premajhnega poročanja o resnih neželenih dogodkih, vključno s smrtjo, rutinsko zbranih (spontanih) podatkov ni mogoče uporabiti za oceno učinkovitosti ukrepov za zmanjševanje tveganj. V nekaterih državah članicah je bilo težavno in zamudno zbirati ustrezne podatke za namene napotitve v skladu s členom 31, poleg tega bi bilo nepraktično in, srednjeročno gledano, neizvedljivo spremljati učinkovitost aktivnosti za zmanjševanje tveganja v teh državah.

Poleg okrepljenih opozoril in obsežnejših kontraindikacij, ki so jih predlagali nekateri imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so drugi predlogi sprememb povzetkov glavnih značilnosti zdravil in navodil za uporabo, npr. v zvezi z indikacijo, zadevali obstoječe variacije po Evropi in so bili pogosto notranje neskladni: npr. predlog, da bi morale biti kronične bolečine izrecno kontraindicirane, v kontekstu povzetka glavnih značilnosti zdravil, ki vključuje tudi navodila glede ponovitev receptov, „ki ne smejo presežati treh mesecev“.

Eden izmed možnih ukrepov za zmanjševanje tveganja – zmanjšana velikost pakiranja (npr. na le 10 tablet) – najverjetneje ne bi pomenil bistvenih koristi za zmanjševanje tveganja, saj je smrtni odmerek (zlasti ob sočasni uporabi z alkoholom) manj kot 10 tablet. Poleg tega manjša velikost pakiranja najverjetneje ne bi vplivala na zmanjšanje količine zdravila doma, saj utegne bolnik, ki se zdravi za kroničnimi bolečinami, prejeti mesečno količino naenkrat.

Podobno ni verjetno, da bi imeli predlogi za omejitev količine na posamezen recept za največ 15 dni oz. en mesec, preden zdravnik, ki predpisuje zdravilo, zahteva pregled, pomembne koristi pri zmanjševanju tveganja: bolnik bo še vedno imel dostop do količine, ki je bistveno večja od smrtnega odmerka.

### **Razmerje med koristmi in tveganji**

Iz razpoložljivih podatkov je razvidna le omejena učinkovitost zdravil z dekstropropoksifenom pri simptomatskem zdravljenju bolečine. Čeprav nekaterim bolnikom ta zdravila koristijo pri obvladovanju bolečine, pa rezultati kliničnih preskušanj ne dokazujejo, da bi bila učinkovitost samega dekstropropoksifena, ali v kombinaciji s paracetamolom, večja v primerjavi z običajnimi terapevtskimi odmerki preprostih analgetikov. Poleg tega pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti ne omogoča dokončnih zaključkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, za dolgoročno zdravljenje.

Čeprav so spontana poročila kazala, da varnostni signal v zvezi s prevelikim odmerjanjem ni pomemben, so drugi, popolnejši podatki, zlasti iz forenzičnih centrov in nacionalnih statistik umrljivosti, potrdili, da je

tveganje nenamerne prevelikega odmerka s smrtnim izidom v normalnih pogojih uporabe povezano z zdravili z dekstropropoksifenom, poglaviten zadržek, zlasti zaradi ozkega terapevtskega indeksa in visoke smrtnosti ob uporabi teh zdravil. Različne številke iz razpoložljivih virov podatkov (spontanih poročil, forenzičnih centrov, centrov za zastrupitve, nacionalnih statistik umrljivosti) so skupno pokazale precejšnje število smrti, pri katerih je dekstropropoksifen prisoten v toksičnih ravneh. Velik delež prevelikih odmerkov s smrtnim izidom je nenamern in se zgodi pod normalnimi pogoji uporabe za odobreno indikacijo bolečine, poleg tega obstaja velik vpliv teh primerov samih na javno zdravje.

Zaradi zapletenega ozadja primerov prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom pod normalnimi pogoji uporabe ter ozkega terapevtskega indeksa in možnosti hitre smrti je CHMP menil, da zgoraj predlagani ukrepi zmanjšanja tveganja, npr. zoženje indikacije, zmanjšanje velikosti pakiranja in/ali uvedba dodatnih varnostnih opozoril ter kontraindikacij (vključno s takimi, ki niso naštet v informacijah o zdravilu), ne bi zmanjšali tveganja na sprejemljivo raven.

Na osnovi omejene učinkovitosti in pomembnega tveganja prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom (zlasti nenamerni primeri prevelikega odmerjanja) je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji zaradi zdravil z dekstropropoksifenom negativno. Zato je CHMP priporočil umik vseh dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo dekstropropoksifen.

Skupina imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom se ni strinjala s priporočilom o umiku dovoljenja za promet z zdravilom in je zahtevala ponovno presojo mnenja.

Odbor CHMP je po proučitvi podrobnih razlogov za ponovno presojo, ki so jih pisno in z ustno razlago navedli imetniki dovoljenja za promet, menil, da je bila zasnova predlagane klinične študije, ki bi dokazala večjo učinkovitost kombinacije dekstropropoksifena in paracetamola v primerjavi s paracetamolom, napačna in da zaradi ozkega terapevtskega indeksa niti dobro zasnovana študija ne bi spremenila razmerja med koristmi in tveganji pri zdravilih, ki vsebujejo dekstropropoksifen.

Zato je CHMP z večino glasov zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, negativno, da mnenja o zdravilih, ki vsebujejo dekstropropoksifen za peroralno/rektalno uporabo z dne 25. junija 2009 ni potrebno ponovno pregledati in je priporočil, da se dovoljenja za promet z zdravilom umakne v naslednjih 15 mesecih po sprejetju sklepa Komisije, da se bolnikom omogoči prehod na varnejša alternativna zdravila upoštevajoč obsežno klinično uporabo zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, in veliko število bolnikov, ki so temu zdravilu izpostavljeni v državah članicah.



## **PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILI**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen;
- Odbor je ocenil razloge za ponovno presojo, ki jih je dne 15. julija 2009 predložila skupina imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ustno razlago imetnikov dovoljenj za promet z dne 20. oktobra 2009 in znanstveno razpravo v okviru Odbora;
- Odbor je menil, da je za zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen, dokazana le omejena učinkovitost pri simptomatskem zdravljenju bolečine;
- Odbor je tudi menil, da precejšnje število sporočenih smrti, pri katerih so bile prisotne toksične ravni dekstropropoksifena, dokazujejo tveganje nenamernega prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom, ki je povezano z zdravili z dekstropropoksifenom, ter da je njihov ozek terapevtski indeks poglavitni zadržek;
- zaradi razpoložljivih podatkov je Odbor zaključil, da tveganje nenamernega prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom povezano z uporabo zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, za simptomatsko zdravljenje bolečine, odtehta omejene koristne učinke. Poleg tega je Odbor menil, da predlagani ukrepi ne morejo zmanjšati tveganja na sprejemljivo raven.

CHMP je po obravnavi zadeve, kakor je navedena v priloženem ocenjevalnem poročilu napotitvenega postopka, priporočil umik vseh dovoljenj za promet z vsemi zdravili, navedenimi v Dodatku I, kar se izvede v naslednjih 15 mesecih po sprejetju sklepa Komisije, s čimer bo bolnikom omogočen prehod na varnejša alternativna zdravila zlasti ob upoštevanju obsežne klinične rabe zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, in velike izpostavljenosti bolnikov v določenih državah članicah.