

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Dekstropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen, laskimoon
Kreikka	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injektioneste, liuos	Lihakseen, laskimoon

LIITE II

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE TOISTAISEKSI

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE DEKSTROPROPOKSIFEENIÄ SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Dekstropropoksifeeniä (yksinään tai yhdessä parasetamolin tai parasetamolin/kofeiinin kanssa) sisältäviä lääkevalmisteita käytetään kipuoireiden hoitoon, ja ne on tällä hetkellä sallittu useissa jäsenvaltioissa. Hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat jäsenvaltioiden välillä huomattavasti ”kohtalaisesta vaikeaan kipuun”, ”lievästä kohtalaiseen kipuun” sekä ”eri syistä aiheutuviin akuutteihin ja kroonisiin kipuihin”.

Kuolemaan johtavista yliannostuksista, erilaisista turvallisuusarvioinneista ja useiden jäsenvaltioiden aiemmista sääntelytoimista saatujen tietojen perusteella Euroopan komissio aloitti tämän kansanterveydellisen ongelman käsittelemiseksi muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan 2 kohdan mukaisen lausuntomenettelyn dekstropropoksifeeniä ja parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden osalta, ja näin ollen se siirsi asian käsittelyn lääkevalmistekomitealle 30. marraskuuta 2007.

Tarkasteltuaan lääkevalmistekomitean merkittäviä huolenaiheita dekstropropoksifeenin toksisuudesta ja ottaen huomioon sen kapean terapeutin indeksin ja sen haitalliset vaikutukset sydämeen ja hengityselimiin sekä ainoastaan dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä koskevien tietojen puuttumisen Euroopan komissio hyväksyi 31. maaliskuuta 2009 lausuntomenettelyn laajentamisen myös yksinomaan dekstropropoksifeeniä sisältäviin sallittuihin lääkevalmisteisiin.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja, joissa käsiteltiin yllä mainittuja huolenaiheita, sekä jäsenvaltioiden saatavilla olevia tietoja dekstropropoksifeeniin liittyvästä lääkemyrkytyksestä ja epäilyttävien kuolemantapausten tutkimisesta näissä jäsenvaltioissa.

Tehokkuus

Saatavilla olevat tehokkuustiedot eivät ole riittäviä, koska niissä on metodologisia puutteita, kuten näyttekoon laskennan puuttuminen valtaosassa kaksoissokkoutettuja akuuttia kipua koskevia tutkimuksia sekä sellaisten pitkän aikavälin tehokkuustietojen puuttuminen, jotka tukisivat pitkäaikaista hoitoa dekstropropoksifeenin ja parasetamolin yhdistelmällä.

Vaikka käytettävissä olevat meta-analyysit sisältävät enimmäkseen yksittäisiä annoksia koskevia tutkimuksia, nämä tiedot tarjosivat myös lisää tietoa dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta. Leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon käytetyn yksittäisen 65 mg:n dekstropropoksifeeniannoksen osalta hoitoon tarvittava määrä, jolla voitiin saada aikaan vähintään 50 prosentin kivunlievitys, oli 7,7 (95 %:n luottamusväli: 4,6–22) verrattuna lumelääkkeeseen 4–6 tunnin ajan. Tämä tarkoittaa, että joka kahdeksas kohtalaisesta tai vaikeasta kivusta kärsivästä potilaasta, joka ei olisi saanut lievitystä kipunsa lumelääkkeen avulla, voi saada kivunlievitystä vähintään 50 % käyttämällä dekstropropoksifeeniä 65 mg:aa. Käytettäessä samaa dekstropropoksifeeniannosta yhdistettynä parasetamoli 650 mg:aan hoitoon tarvittava määrä oli 4,4 (3,5–5,6) lumelääkkeeseen verrattuna, mikä viittaa parempaan tehoon.

Akuutin kivun osalta hoito kiinteällä dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmällä näytti tehokkaalta kivunlievittäjältä. Tämä oli odotettavissa, sillä pelkkä parasetamoli on tehokas kipua lievittävä lääke. Ei ole kuitenkaan kliinisistä kokeista saatuja selviä todisteita dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmähoidon paremmasta tehosta verrattuna pelkkiin tavallisiin parasetamoliannoksiin. Kokeissa, jotka ovat viitanneet pelkän parasetamolin parempaan tehoon, on käytetty hoitoannosta pienempiä parasetamoliannoksia. Ibuprofeenin on myös osoitettu olevan tehokkaampi yksittäisenä annoksena vaikean leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Tramadoli on tässä ympäristössä yhtä tehokasta.

Kroonisen kivun osalta muiden parasetamoli- ja opioidiyhdistelmien (kuten kiinteä parasetamoli- ja kodeiinifosfaattiyhdistelmä) tai yhdistelmän, johon kuuluu tulehduskipulääke (NSAID) ja opioidi (muu kuin dekstropropoksifeeni) on osoitettu olevan vähintään yhtä tehokkaita kuin kiinteä dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmä.

Turvallisuus

Dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden yleinen turvallisuusprofiili perustuu laajaan markkinoille saattamisen jälkeiseen kokemukseen (yli 40 vuotta).

Kuolemaan johtaneisiin yleisimpiin haittavaikutuksiin liittyi maksan ja sapen toimintahäiriöitä, ihosairauksia, yleisiä sairauksia, häiriöitä veressä ja imukudoksessa, hermostossa, ruoansulatuselimistössä ja sydämessä. Dekstropropoksifeenin tärkein turvallisuuteen liittyvä huolenaihe on kuitenkin, että normaaleissa käyttöolosuhteissa sillä on erittäin kapea terapeuttinen indeksi: lääkkeen yliannostus saa nopeasti aikaan sydämen rytmihäiriöitä (joita ei voida poistaa naloksonilla) ja opioideihin liittyviä sivuvaikutuksia (kuten hengityslaman), jotka usein johtavat kuolemaan; kuolleisuusluvun voidaan osoittaa olevan korkeampi kuin esim. trisyklisten masennuslääkkeiden.

Kapea terapeuttinen indeksi tarkoittaa, että tahaton yliannostus on normaaleissa käyttöolosuhteissa täysin mahdollinen, erityisesti potilailla, jotka käyttävät useampia lääkkeitä samanaikaisesti, tai yhdistettynä pieneenkin määrään alkoholia.

Sen jälkeen, kun dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyötyjä ja haittoja koskeva arviointi tehtiin vuonna 2005 Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Ruotsissa, Ranskassa ja Irlannissa - minkä jälkeen kiinteän annosyhdistelmän (parasetamoli + dekstropropoksifeeni) tuotteiden myyntilupa peruutettiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Ruotsissa ja Irlannissa- on saatu runsaasti uutta tärkeää lääkevalmisteen turvallisuutta koskevaa tietoa.

Kuolleisuutta koskevaa kattavaa tietoa, lähinnä toksisuutta koskevia oikeuslääketieteellisissä tutkimuksissa saatuja tuloksia, toimitettiin erityisesti Ranskasta. Tulokset osoittivat dekstropropoksifeeniä sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvien kuolemantapausten lukumäärän olevan merkittävästi aikaisempia arvioita suurempi.

Myös Irlannin terveystutkimuksen laitoksen (Health Research Board) alkoholi- ja huumeetutkimuksen yksikössä vuonna 2009 tehdyn tutkimuksen mukaan osoitettiin, että dekstropropoksifeeniä sisältäviin lääkevalmisteisiin liittyvien kuolemantapausten lukumäärää oli aliarvioitu. Tutkimuksessa osoitettiin kuolemantapausten olevan jopa 15-kertaisia verrattuna aikaisempiin ilmoituksiin.

Tutkimukset Yhdistyneessä kuningaskunnassa osoittivat myös dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan peruuttamisen hyödyllisyyden. Dekstropropoksifeeniin liittyvien kuolemantapausten vähenemisestä saatiin selkeitä todisteita, mutta myrkytyskuolemissa, jotka liittyvät muihin tavanomaisiin analgeetteihin, ei havaittu nousua.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen tarkastamisen jälkeen lääkevalmistekomitea katsoi, että tietolähteiden (spontaanit ilmoitukset, oikeuslääketieteelliset ja myrkytyskeskukset, kansalliset kuolleisuustilastot) tarjoamat erilaiset luvut viittasivat kaiken kaikkiaan merkittävään määrään kuolemantapauksia, jotka liittyvät toksisiin dekstropropoksifeenipitoisuuksiin.

Käytettävissä olevien tietolähteiden perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että spontaaneissa ilmoituksissa aliarvioitiin huomattavasti ilmoitettujen dekstropropoksifeeniin liittyvien kuolemantapausten määrää. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että kansallisista myrkytyskeskuksista kerätyillä tiedoilla on

myös rajoituksensa tässä tilanteessa, sillä dekstropropoksifeeni saattaa johtaa kuolemaan erittäin nopeasti (alle tunnissa). Jos potilas menehtyy ennen hoitoon pääsyä, on epätodennäköistä, että myrkytyskeskukseen otetaan yhteyttä. Näin ollen luotettavimmat tiedot saadaan oikeuslääketieteellisistä analyyseistä ja kansallisista kuolleisuustilastoista, ja dekstropropoksifeeniin (sekä pelkkään dekstropropoksifeeniin että yhdessä parasetamolin/kofeiinin kanssa käytettyyn dekstropropoksifeeniin) liittyvien kuolemaan johtaneiden yliannostusten perinpohjainen tarkastelu tuki päähuolenaihetta, joka koskee dekstropropoksifeeniä sisältävien valmisteiden normaaleissa käyttöolosuhteissa kuolemaan johtavaa toksisuutta, joka johtuu niiden kapeasta terapeuttisesta indeksistä.

Parenteraalinen lääkemuoto voitaisiin katsoa vaihtoehtoisen hoitomuodon tarjoamiseksi, sillä se ilmeisesti vähentää tahattoman yliannostuksen (jossa potilas ottaa lisää lääkettä sen tehottomuuden vuoksi) ja tahallisen yliannostuksen (lääkevaraston sijainnista riippuen) riskiä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että parenteraaliset opioidit aiheuttavat merkittäviä lisäriskejä, kuten väärinkäytön tai riippuvuuden ja laittomiin tarkoituksiin suuntaamisen riskit, jotka ovat myös merkittävä huolenaihe.

Toimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltioiden ehdottamat toimenpiteet riskien minimoimiseksi olivat seuraavat: lääkevalmisteen käyttöä koskevat rajoitukset (valmisteyhteenvetoon tehtävät muutokset potilaspopulaation rajoittamiseksi; pakkauskoon pienentäminen), annostuksen muuttaminen (esim. annostusten pienentäminen ikääntyvän väestön osalta) ja turvallista käyttöä koskevien varoitusten lisääminen (esim. käyttö yhdessä alkoholin kanssa, riippuvuus ja sietokyky, käyttö yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien kanssa ja yliannostukset lapsilla).

Kansallisia kuolleisuuslukuja, erityisesti patologiaa koskevia oikeuslääketieteen tietoja, ei katsottu tarpeelliseksi ottaa huomioon riskien minimointitoimenpiteiden vaikutuksen varmistamiseksi. Rutiininomaisesti kerättyjä (spontaaneja) tietoja ei voida käyttää riskien minimointitoimenpiteiden tehokkuuden arvioimiseksi, koska jopa vakavien haittatapahtumien todellinen lukumäärä, mukaan lukien kuolemantapaukset, on huomattavasti ilmoitettua suurempi. Tietyissä jäsenvaltioissa kyseisten 31 artiklan mukaisten tietojen kerääminen ja tutkiminen oli myös ollut työlästä ja aikaa vievää. Näiden jäsenvaltioiden osalta olisi epäkäytännöllistä ja keskipitkällä aikavälillä mahdotonta seurata riskien minimointitoimenpiteiden tehokkuutta.

Monien myyntiluvan haltijoiden ehdottamien uusien varoitusten ja laajennettujen vasta-aiheiden lisäksi muut valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen tehtävät muutosehdotukset, jotka koskivat mm. käyttöaiheita, kuvastivat näkökulmien erilaisuutta Euroopassa ja olivat usein epäjohtamukaisia.

Hyöty-riski-suhde

Saatavilla olevien tietojen perusteella dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden teho kipuoireiden hoidossa oli vain rajallista. Vaikka valmisteet auttavat joidenkin potilaiden mielestä heitä hallitsemaan kipua, kliinisten kokeiden tulokset eivät tarjoa todisteita pelkän dekstropropoksifeenin tai yhdessä parasetamolin kanssa käytetyn dekstropropoksifeenin paremmasta tehosta verrattuna tavanomaisina annoksia annettuihin yksinkertaisiin kipulääkkeisiin. Lisäksi pitkän aikavälin tehokkuustietojen puuttumisen vuoksi ei voitu tehdä lopullisia johtopäätöksiä dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta pitkäaikaisessa hoidossa.

Vaikka spontaanit ilmoitukset viittasivat siihen, että yliannostukseen liittyvät merkit valmisteiden turvallisuudesta eivät olleet merkitseviä, muut kattavammat tiedot, etenkin oikeuslääketieteellisten keskustusten ja kansallisten kuolleisuustilastojen tiedot, vahvistivat, että normaaleissa käyttöolosuhteissa kuolemaan johtavan tahattoman yliannostuksen (mukaan lukien tahattomat yliannostukset) riski, joka

liittyy dekstropropoksifeeniä sisältäviin valmisteisiin, on merkittävä huolenaihe pääasiassa valmisteiden kapean terapeuttisen indeksin ja sairaustapauksia kohden havaittujen korkeiden kuolleisuuslukujen vuoksi. Saatavilla olevien tietolähteiden (spontaanit ilmoitukset, oikeuslääketieteelliset ja myrkytyskeskukset, kansalliset kuolleisuustilastot) tarjoamat erilaiset luvut viittasivat kaiken kaikkiaan merkittävään määrään kuolemantapauksia, joihin liittyy toksisia dekstropropoksifeenipitoisuuksia. Suuri osa kuolemaan johtaneista yliannostuksista on normaaleissa käyttöolosuhteissa ja luvallisen kivunlievityksen yhteydessä tapahtuvia tahattomia yliannostuksia. Jo pelkästään näissä tapauksissa voimme puhua merkittävästä kansanterveydellisestä vaikutuksesta.

Koska normaaleissa käyttöolosuhteissa tapahtuneiden yliannostuksen aiheuttamien kuolemantapausten asiayhteys oli monimutkainen ja koska terapeuttinen indeksi on kapea ja potilas saattaa menehtyä nopeasti, lääkevalmistekomitea katsoi, että edellä ehdotetuilla riskien minimointitoimenpiteillä käyttöaihetta rajoittamalla, pakkauskojoja pienentämällä ja/tai turvallista käyttöä koskevia varoituksia ja vasta-aiheita (mukaan lukien vasta-aiheet, jotka eivät kuulu tuotetietojen piiriin) lisäämällä ei pystytä vähentämään riskejä hyväksyttävälle tasolle.

Vaikka parenteraalinen dekstropropoksifeenimuoto saatetaan katsoa vaihtoehtoisen hoitomuodon tarjoamiseksi, parenteraalisiin opioideihin liittyy merkittäviä lisäriskejä, kuten väärinkäytön tai riippuvuuden ja laittomiin tarkoituksiin suuntaamisen riskit, joiden perusteleminen näyttää tässä tapauksessa vaikealta, koska todisteet tehokkuudesta puuttuvat.

Lääkevalmistekomitea katsoi valmisteiden rajallisen tehokkuuden ja kuolemaan johtavan yliannostuksen merkittävän riskin (erityisesti tahattomat yliannostukset) perusteella, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on kielteinen. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

Joukko myyntiluvan haltijoita oli eri mieltä lausunnosta, jossa suositeltiin myyntilupien peruuttamista, ja he vaativat lausunnon arvioimista uudelleen.

Tarkasteltuaan myyntiluvan haltijoiden ryhmän kirjallisesti ja suullisesti esittämän uudelleenarvioinnin yksityiskohtaisia perusteluja lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetun kliinisen tutkimuksen, jossa pyritään osoittamaan dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmähoidon parempi teho verrattuna pelkkään parasetamoliin, tutkimussuunnitelma oli puutteellinen. Lääkevalmistekomitean mielestä hyvinkin suunniteltu tutkimus ei kuitenkaanmuuttaisi dekstropropoksifeenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhdetta dekstropropoksifeenin kapean terapeuttisen indeksin vuoksi. .

Lääkevalmistekomitean enemmistö oli siksi sitä mieltä, että dekstropropoksifeenia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on kielteinen ja että sen 25. kesäkuuta 2009 annettua lausuntoa ei pitäisi tarkistaa suun kautta/rektaalisesti annettavien dekstropropoksifeenia sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Komitea suositteli, että myyntiluvat peruutettaisiin 15 kuukauden kuluessa komission tehtyä päätöksensä, jotta potilaat voivat vaihtaa lääkityksen turvallisempiin vaihtoehtoihin, ottaen huomioon dekstropropoksifeenia sisältävien lääkevalmisteiden laajan kliinisen käytön ja potilaiden laajan altistumisen sille joissakin jäsenvaltioissa.

Kuolemaan johtavien yliannostusten riskin osalta lääkevalmistekomitea katsoi niiden kuitenkin rajoittuvan dekstropropoksifeenia sisältäviin parenteraalisiin lääkevalmisteisiin, joita terveydenhoitoalan ammattilaiset antavat sairaaloissa ja että nämä luokitellaan lääkemääräyksellä annettavaksi narkoottisiksi lääkevalmisteiksi (niissä jäsenvaltioissa, joissa tuotteelle on annettu myyntilupa) ja että tietoa kuolemaan johtavista yliannostuksista, erityisesti tahattomista yliannostuksista, ei ole saatavilla. Lääkevalmistekomitea otti kuitenkin myös huomioon osoitetun kapean terapeuttisen indeksin ja muut opioideja sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden käyttöön liittyvät tunnetut riskit sekä dekstropropoksifeenia sisältäviin parenteraalisiin lääkevalmisteisiin mahdollisesti liittyvät riskit, kuten väärinkäytön ja riippuvuuden ja sen, että dekstropropoksifeenia sisältävien parenteraalisten

lääkevalmisteiden tehokkuutta ei ole osoitettu., Tämän perusteella lääkevalmistekomitea katsoi dekstropoksifeenia sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhteen olevan kielteinen ja suositteli, että niiden myyntiluvat peruutetaan 15 kuukauden kuluessa komission tehtyä päätöksensä, jotta terveydenhoitoalan ammattilaiset voivat mahdollisesti siirtyä käyttämään muita vaihtoehtoja. Jotta peruuttaminen voidaan kumota, myyntiluvan haltijoiden on esitettävä näyttöä potilaspopulaatiosta, jossa dekstropoksifeenia sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on myönteinen.

PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE TOISTAISEKSI

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea tutki muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti tehdyn lausuntopyynnön dekstropropoksifeeniä sisältävistä lääkevalmisteista,

- lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden ryhmän 15. heinäkuuta 2009 esittämät uudelleenarvioinnin perusteet, myyntiluvanhaltijoiden 20. lokakuuta 2009 suullisesti esittämät tiedot ja komitean tieteellisen keskustelun,

-lääkevalmistekomitean katsoi, että parenteraalisia dekstropropoksifeenejä sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuutta ei ole osoitettu,

- lääkevalmistekomitea otti huomioon dekstropropoksifeenin kuolemaan johtavien yliannostusten riskin. Se katsoi riskin rajoittuvan dekstropropoksifeenia sisältäviin parenteraalisiin lääkevalmisteisiin, joita terveydenhoitoalan ammattilaiset antavat sairaaloissa ja totesi, että nämä luokitellaan lääkemääräyksellä annettavaksi narkoottisiksi lääkevalmisteiksi (niissä jäsenvaltioissa, joissa tuotteelle on annettu myyntilupa). Lääkevalmistekomitea otti kuitenkin huomioon dekstropropoksifeenejä sisältävien lääkevalmisteiden kapean terapeutin indeksin. Tämän lisäksi komitea otti huomioon opioideja sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden käyttöön yhdistetyt muut tunnetut riskit, kuten väärinkäytön ja riippuvuuden riskin.

- lääkevalmistekomitea katsoi, että dekstropropoksifeenia sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden käyttöön liittyvät riskit kipuoireiden hoidossa ovat niiden hyötyä suuremmat, ja

harkittuaan asiaa liitteenä olevan lausuntomenettelyn arviointiraportin mukaisesti lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien liitteessä I mainittujen parenteraalisten lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista 15 kuukauden kuluessa komission tehtyä päätöksensä, jotta terveydenhoitoalan ammattilaiset voivat mahdollisesti siirtyä käyttämään muita vaihtoehtoja. -Jotta peruuttaminen voitaisiin kumota, myyntiluvanhaltijoiden on esitettävä näyttöä potilaspopulaatiosta, jossa dekstropropoksifeenia sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden hyöty-riski -suhde on myönteinen.

LIITE III
MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EHDOT

Jotta peruuttaminen voidaan kumota, myyntiluvan haltijoiden on esitettävä kansallisille toimivaltaisille viranomaisille

- näyttöä potilaspopulaatiosta, jossa dekstropropoksifeenia sisältävien parenteraalisten lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on myönteinen.