

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Belgija	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Kipras	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Kipras	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Kipras	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Kipras	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Žvakutė	Vartoti į tiesiąją žarną
Prancūzija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	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	Kieta kapsulė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	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	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Prancūzija	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	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	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	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Norvegija	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Portugalija	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Dengta tabletė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Belgija	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Danija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Danija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Plėvele dengta tabletė	Vartoti per burną
Danija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Pailginto atpalaidavimo kapsulė	Vartoti per burną
Danija	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Suomija	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Suomija	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Prancūzija	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tabletė	Vartoti per burną

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Graikija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Liuksemburgas	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Pailginto atpalaidavimo kapsulė	Vartoti per burną
Nyderlandai	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nederlands	Depronol	150 mg	Modifikuoto atpalaidavimo tabletė	Vartoti per burną
Ispanija	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Pailginto atpalaidavimo kieta kapsulė	Vartoti per burną
Švedija	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Švedija	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kieta kapsulė	Vartoti per burną
Švedija	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tabletė	Vartoti per burną
Švedija	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tabletė	Vartoti per burną

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS TEISIŲ GALIOJIMO PANAIKINIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA DEKSTROPROPOKSIFENO (Žr. i priedą), MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno (kaip vienintelės sudedamosios dalies arba kartu su paracetamoliu ar paracetamoliu ir kofeinu), skirti skausmo simptominiam gydymui. Jų rinkodaros teisės šiuo metu suteiktos keliose valstybėse narėse. Skirtingose valstybėse narėse patvirtintos indikacijos gerokai skiriasi: „vidutinio stiprumo ir stiprus skausmas“, „lengvas ir vidutinio stiprumo skausmas“ ir „įvairios kilmės ūminis ir lėtinis skausmas“.

Remdamasi žalos įrodymais, gautais iš pranešimų apie mirtino perdozavimo atvejus, taip pat remdamasi skirtingais saugumo vertinimo rezultatais ir ankstesniais reguliavimo veiksmais, kurių imtasi keliose valstybėse narėse, Europos Komisija inicijavo kreipimosi procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnio 2 dalį, kad būtų išspręstas šis su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno ir paracetamolio, susijęs visuomenės sveikatos klausimas, todėl 2007 m. lapkričio 30 d. perdavė šį klausimą svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Apsvarsčiusi pagrindines CHMP abejones dėl dekstropropoksifeno toksiškumo, atsižvelgiant į jo siaurą terapinį indeksą ir nepageidaujamą poveikį širdies ir kvėpavimo sistemai bei nepakankamą informaciją apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tik dekstropropoksifeno, vartojimą, Europos Komisija 2009 m. kovo 31 d. sutiko išplėsti kreipimosi procedūros taikymo sritį ir įtraukti įregistruotus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra tik dekstropropoksifeno.

Siekdamas panaikinti minėtas abejones, CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis bei turimus valstybių narių duomenis apie apsinuodijimą vaistais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, ir įtartinų mirčių tose šalyse tyrimų rezultatus.

Veiksmingumas

Veiksmingumo duomenų turima nedaug dėl metodologinių trūkumų, pvz., daugumoje dvigubai koduotų ūminio skausmo tyrimų neapskaičiuotas mėginių imties dydis, be to, trūksta ilgalaikio veiksmingumo duomenų, kurie pagrįstų fiksuotų dekstropropoksifeno ir paracetamolio dozių derinio vartojimą ilgesniam gydymui.

Nors turimos metaanalizės apėmė daugiausia vienkartinės dozės tyrimus, šie duomenys taip pat suteikė daugiau informacijos apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumą. Vartojant vienkartinę 65 mg dekstropropoksifeno dozę pooperaciniam skausmui gydyti, kad skausmas sumažėtų bent 50 proc., reikiamų gydyti pacientų skaičius (angl. *number needed to treat*, NNT) buvo 7,7 (95 proc. pasikliautinis intervalas nuo 4,6 iki 22), palyginti su placebo per 4–6 valandas. Tai reiškia, kad, vartojant vienkartinę 65 mg dekstropropoksifeno dozę, vienam iš aštuonių vidutinio stiprumo ar stiprų skausmą patiriančių tiriamųjų, kurie nebūtų patyrę palengvėjimo vartodami placebo, skausmas sumažėtų bent 50 proc. Vartojant lygiavertę dekstropropoksifeno dozę su 650 mg paracetamolio, reikiamų gydyti pacientų skaičius, palyginti su placebo, buvo 4,4 (nuo 3,5 iki 5,6), taigi veiksmingumas buvo didesnis.

Gydant ūminį skausmą, fiksuotų dekstropropoksifeno ir paracetamolio dozių derinys pasirodė esąs veiksmingas analgetikas; tai galima numatyti, nes vienas vartojamas paracetamolis yra veiksmingas analgetikas. Tačiau aiškių klinikiniais tyrimais pagrįstų įrodymų, kad dekstropropoksifeno ir paracetamolio derinys yra veiksmingesnis už įprastines terapines vieno paracetamolio dozes, nėra;

bandymuose, kurie parodė pranašumą vieno paracetamolio atžvilgiu, buvo vartojamos mažesnės už terapines paracetamolio dozės. Įrodyta, kad vienkartinė ibuprofeno dozė taip pat veiksmingiau malšina stiprų pooperacinį skausmą, tramadolis šiuo atveju yra lygiai toks pat veiksmingas.

Įrodyta, kad, gydant lėtinį skausmą, kiti paracetamolio ir opioido deriniai (pvz., fiksuotų paracetamolio ir kodeino fosfato dozių derinys) arba nesteroidinio vaisto nuo uždegimo ir kito opioido nei dekstropropoksifenas derinys yra bent tokie pat veiksmingi kaip fiksuotų dekstropropoksifeno ir paracetamolio dozių derinys.

Saugumas

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, bendrieji saugumo duomenys paremti didele (daugiau nei 40 metų) patirtimi, sukaupta po jų įregistravimo.

Dažniausiai buvo pranešama apie šias nepageidaujamas reakcijas su mirtinomis pasekmėmis: kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai, odos pažeidimai, bendrieji sutrikimai, kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, nervų sistemos sutrikimai, virškinimo sistemos sutrikimai ir širdies sutrikimai.

Tačiau didžiausią rūpestį dėl dekstropropoksifeno saugumo kelia labai siauras jo terapinis indeksas, preparatus vartojant įprastomis vartojimo sąlygomis – jo perdozavus, netrukus prasideda širdies ritmo sutrikimai (kurių negalima pašalinti vartojant naloksoną) ir pasireiškia opioidų šalutinis poveikis (kvėpavimo slopinimas), kurie neretai baigiasi mirtimi; įrodyta, kad vartojant šiuos preparatus įvyksta daugiau mirties atvejų negu vartojant, pvz., triciklius antidepresantus.

Siauras terapinis indeksas reiškia, kad yra reali galimybė atsitiktinai perdozuoti vaistinio preparato įprastomis vartojimo sąlygomis, ypač pacientams, kurie tuo pat metu vartoja kitus vaistus, arba užsigeriant net ir nedideliu alkoholio kiekiu.

Nuo to laiko, kai 2005 m. Jungtinėje Karalystėje, Švedijoje, Prancūzijoje ir Airijoje buvo atliktos preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, naudos ir rizikos santykio peržiūros, po kurių fiksuotų dozių sudėtinis preparatas (paracetamolis + dekstropropoksifenas) buvo išimtas iš rinkos Jungtinėje Karalystėje, Švedijoje ir Airijoje, buvo gauta daug naujos svarbios informacijos apie preparato saugumą.

Visų pirma, apžvelgus Prancūzijoje nacionaliniu lygmeniu surinktus išsamesnius mirtingumo duomenis, būtent teismo medicinos toksikologinių tyrimų rezultatus, rasta įrodymų, kad su preparatais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, susijusių mirties atvejų buvo gerokai daugiau, nei nustatyta pirmiau.

2009 m. Airijoje atlikta iš Sveikatos mokslinių tyrimų tarybos Alkoholio ir vaistų mokslinių tyrimų skyriaus gautų papildomų duomenų analizė taip pat atskleidė, kad užregistruojama gerokai mažiau su preparatais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifenu, susijusių mirties atvejų, nei jų yra iš tikrųjų – iš tiesų tokių mirties atvejų skaičius yra 15 kartų didesnis.

Be to, Jungtinėje Karalystėje atlikti tyrimai parodė, kad išimti iš rinkos dekstropropoksifeną buvo naudinga – gauta akivaizdžių įrodymų, kad sumažėjo su dekstropropoksifenu susijusių mirties atvejų, tačiau mirtingumas nuo apsinuodijimo kitais dažnai vartojamais analgetikais nepadidėjo.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad iš įvairių šaltinių (spontaninių pranešimų, teismo medicinos ir apsinuodijimų kontrolės centrų, nacionalinių mirtingumo statistikų) gauti skirtingi duomenys bendrai įvertinus rodo didelį mirčių, esant toksiškai dekstropropoksifeno koncentracijai, skaičių.

Remdamasis šiais turimais duomenų šaltiniais, CHMP laikėsi nuomonės, kad spontaniniuose pranešimuose buvo nepakankamai įvertintas su dekstropropoksifeno vartojimu susijusių mirčių, apie kurias buvo pranešta, skaičius. CHMP taip pat manė, kad iš nacionalinių apsinuodijimų kontrolės centrų surinkti duomenys šiuo atveju yra menkos vertės, nes dekstropropoksifenas gali sukelti mirtį ypač greitai (mažiau kaip per valandą); jei pacientas miršta prieš suteikiant jam medicinos pagalbą, mažai tikėtina, kad bus kreiptasi į apsinuodijimų kontrolės centrą. Todėl patikimiausi duomenys gaunami iš teismo ekspertizės ir nacionalinių mirtingumo statistikų, o išsami su dekstropropoksifeno vartojimu (atskirai ir kartu su paracetamoliu ir (arba) kofeinu) susijusių mirtinų perdozavimo atvejų apžvalga patvirtino didžiausius nuogastavimus dėl įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, mirtino toksiškumo, kuris pasireiškia dėl jų siauro terapinio indekso.

Rizikos mažinimo priemonės

Rinkodaros teisės turėtojai pasiūlė šias rizikos mažinimo priemones: apriboti preparato vartojimą (t. y. padaryti pakeitimus preparato charakteristikų santraukoje, siekiant apriboti populiaciją; sumažinti pakuotės dydį), pakoreguoti dozavimą (sumažinti preparato dozes pagyvenusiems žmonėms) ir į informacinius dokumentus įtraukti papildomus įspėjimus dėl saugumo (t. y. preparatų vartojimo su alkoholiu, priklausomybės ir toleravimo, derinimo su kitais centrinio veikimo analgetikais ir preparato perdozavimo vaikams).

Tačiau neatkreiptas dėmesys į tai, kad siekiant įsitikinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumu, reikėtų atlikti nacionalinių mirtingumo duomenų ir visų pirma teismo medicinos patologinių tyrimų duomenų analizę: negalima rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą vertinti, remiantis įprasta tvarka surenkamais (spontaniniais) duomenimis dėl to, kad net ir rimtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant mirtį, užregistruojama gerokai mažiau, nei jų pasireiškia iš tikrųjų. Be to, kai kuriose valstybėse narėse (šios 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros tikslais) buvo sunku sugretinti susijusius duomenis ir tai pareikalavo daug laiko, ir stebėti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą šiose šalyse būtų nepraktiška, o vidutiniu juo laikotarpiu ir neįmanoma.

Be kelių rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytų griežtesnių įspėjimų ir išsamesnių kontraindikacijų, pateikti pasiūlymai ir dėl kitų preparato charakteristikų santraukų ir pakuotės lapelių pakeitimų, pvz., susijusių su preparato indikacijomis, tačiau jie buvo panašūs į skirtingose Europos šalyse patvirtintus esamus variantus ir neretai buvo nenuoseklūs, pvz., buvo siūloma lėtinį skausmą įtraukti į kontraindikacijų sąrašą preparato charakteristikų santraukoje, kurioje taip pat yra nurodymai, susiję su galimybe pakartotinai išrašyti vaisto receptus, „kurie galiotų iš viso ne ilgiau kaip tris mėnesius“.

Viena iš galimų rizikos mažinimo priemonių – sumažinti pakuotės dydį (pvz., iki 10 tablečių) – nebūtų labai naudinga siekiant sumažinti šių preparatų keliamą riziką, kadangi mirtina dozė (ypač, jeigu užsigeriama alkoholiu) yra mažiau nei 10 tablečių. Be to, sumažinus pakuotės dydį, nebūtinai sumažės paciento namuose turimos vaisto atsargos, nes nuo lėtinio skausmo gydomam pacientui vienu kartu gali būti skiriama toks vaistų kiekis, kurio pakaktų mėnesiui.

Pasiūlymai apriboti vienu receptu skiriamą preparato kiekį, kad jo pakaktų ne daugiau kaip 15 dienų arba vienam mėnesiui, po kurių vaistą išrašančiam gydytojui reikėtų atlikti peržiūrą, taip pat nebūtų labai naudingi siekiant sumažinti šių preparatų keliamą riziką, nes pacientas vis tiek galės gauti pakankamai didelį, mirtiną dozę viršijantį vaisto kiekį.

Nauda ir rizika

Turimi duomenys rodo tik ribotą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumą vartojant juos simptominiam skausmo gydymui. Nors kai kuriems pacientams šie preparatai padeda malšinti skausmą, klinikinių bandymų rezultatai nepateikia įrodymų, kad atskirai ar kartu su paracetamoliu vartojamas dekstropropoksifenas yra veiksmingesnis už įprastas paprastų analgetikų terapines dozes. Be to, ilgalaikio veiksmingumo duomenų trūkumas neleido padaryti tikslių išvadų dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumo vartojant juos ilgalaikiam gydymui.

Nors spontaninių pranešimų duomenys rodė, kad perspėjimai dėl perdozavimo yra nereikšmingi, kiti išsamesni duomenys, ypač gauti iš teismo medicinos centrų ir nacionalinių mirtingumo statistikų, patvirtino, kad įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, keliama atsitiktinio mirtino perdozavimo rizika kelia didelį susirūpinimą, daugiausia dėl jų siauro terapinio indekso ir didelio mirtingumo laipsnio. Iš turimų šaltinių (spontaninių pranešimų, teismo medicinos ir apsinuodijimų kontrolės centrų, nacionalinių mirtingumo statistikų) gauti skirtingi duomenys rodo didelį mirčių, esant toksiškai dekstropropoksifeno koncentracijai, skaičių. Didelę mirtinų perdozavimo atvejų dalį sudaro atsitiktiniai perdozavimo atvejai (kai vaistinis preparatas vartojamas įprastomis vartojimo sąlygomis pagal rinkodaros teisėje patvirtintą skausmo indikaciją), ir vien šie atvejai turi didžiulį poveikį visuomenės sveikatai.

Atsižvelgdamas į sudėtingas aplinkybes, kurioms esant mirtinai perdozuota įprastomis vartojimo sąlygomis vartotais vaistiniais preparatais, ir į siaurą terapinį indeksą bei greitos mirties galimybę, CHMP laikėsi nuomonės, kad pirmiau minėtos siūlomos rizikos mažinimo priemonės – indikacijų apribojimas, pakuočių dydžio sumažinimas ir (arba) naujų saugumo perspėjimų ir kontraindikacijų (įskaitant nenurodytus preparato informaciniuose dokumentuose) įtraukimas – nesumažins rizikos iki priimtino lygio.

Atsižvelgdamas į ribotą šių vaistų veiksmingumą ir didelę mirtino perdozavimo (ypač atsitiktinio perdozavimo) rizika, CHMP laikėsi nuomonės, jog vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, naudos ir rizikos santykis buvo nepalankus. Todėl jis rekomendavo panaikinti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, rinkodaros teisių galiojimą.

Kai kurie rinkodaros teisės turėtojai nesutiko su nuomone, rekomenduojančia panaikinti rinkodaros teisių galiojimą, ir paprašė ją persvarstyti.

Išnagrinėjęs rinkodaros teisės turėtojų raštu ir žodžiu pateiktas prašymo persvarstyti nuomonę priežastis, CHMP manė, kad dekstropropoksifeno ir paracetamolio derinio didesniai veiksmingumui už paracetamolio įrodyti pasiūlyto klinikinio tyrimo planas turi trūkumų ir kad net ir tinkamai suplanuotas tyrimas nepakeistų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, naudos ir rizikos santykio dėl jų siauro terapinio indekso.

Todėl CHMP balsų dauguma nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra nepalankus ir kad 2009 m. birželio 25 d. nuomonės dėl geriamųjų arba į tiesiąją žarną vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, pakeisti nereikia ir rekomendavo per 15 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo panaikinti visų rinkodaros teisių galiojimą, kad pacientams būtų galima skirti saugesnes gydymo alternatyvas, ypač atsižvelgiant į plataus masto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, klinikinį vartojimą ir į tai, kad jie skiriami dideliame pacientų skaičiui kai kuriose valstybėse narėse.

RINKODAROS TEISIŲ GALIOJIMO PANAIKINIMO PAGRINDAS

Kadangi

- Komitetas apsvaustė kreipimasi, pateiktą remiantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno;
- Komitetas įvertino 2009 m. liepos 15 d. rinkodaros teisės turėtojų grupės pateiktas prašymo persvarstyti nuomonę priešastis, taip pat 2009 m. spalio 20 d. jų žodžiu pateiktą paaiškinimą ir Komiteto mokslinės diskusijos išvadas;
- Komitetas manė, kad įrodytas tik ribotas simptominiam skausmo gydymui skirtų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, veiksmingumas;
- Komitetas taip pat manė, kad buvo pranešta apie didelį mirčių, esant toksiškai dekstopropoksifeno koncentracijai, skaičių, ir tai patvirtina, kad atsitiktinio mirtino perdozavimo rizika, susijusi su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, vartojimu, kelia didelį susirūpinimą;
- Komitetas padarė išvadą, kad, atsižvelgiant į turimus duomenis, atsitiktinio mirtino perdozavimo rizika, susijusi su simptominiam skausmo gydymui vartojamais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, yra didesnė už jų ribotą naudą. Be to, Komitetas manė, kad siūlomos rizikos mažinimo priemonės negali sumažinti rizikos iki priimtino lygio;

Apsvarstęs klausimą, kaip išdėstyta pridedamoje kreipimosi vertinimo ataskaitoje, CHMP rekomendavo per 15 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo panaikinti visų I priede išvardytų geriamųjų ir į tiesiąją žarną vartojamų vaistinių preparatų rinkodaros teisių galiojimą, kad pacientams būtų galima skirti saugesnes gydymo alternatyvas, ypač atsižvelgiant į plataus masto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, klinikinį vartojimą ir tai, kad jie kai kuriose valstybėse narėse skiriami dideliu pacientų skaičiui.