

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Cypr	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Cypr	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Cypr	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Cypr	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Czopek	Podanie doodbytnicze
Francja	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	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	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Francja	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	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	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	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	Tabletka	Podanie doustne
Francja	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	Tabletka	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Francja	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Francja	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletka	Podanie doustne
Luksemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsułka	Podanie doustne
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletka	Podanie doustne
Noregia	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tabletka	Podanie doustne
Portugalia	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Tabletka drażowana	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Dania	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Dania	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Dania	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Dania	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Francja	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tabletka	Podanie doustne

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Luksemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu	Podanie doustne
Holandia	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu	Podanie doustne
Hiszpania	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Kapsułka o przedłużonym uwalnianiu, twarda	Podanie doustne
Szwecja	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Szwecja	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kapsułka, twarda	Podanie doustne
Szwecja	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tabletka	Podanie doustne
Szwecja	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tabletka	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYCOFANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH DEKSTROPROPOKSYFEN (zob. Aneks I)

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen (jako składnik pojedynczy lub w połączeniu z paracetamolem bądź paracetamolem/kofeiną) są stosowane w objawowym leczeniu bólu i posiadają obecnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie kilku państw członkowskich. Przyjęte w państwach członkowskich wskazania do stosowania znacznie różnią się pomiędzy sobą pod względem zastosowanych określeń, tzn. „ból o nasileniu umiarkowanym do dużego”, „ból o nasileniu łagodnym do umiarkowanego”, „ból ostry i przewlekły o różnej etiologii”.

Na podstawie dowodów szkodliwości pochodzących ze zgłoszeń dotyczących śmiertelnych przypadków przedawkowania, rozbieżnych danych pochodzących z przeglądów dotyczących bezpieczeństwa oraz poprzednio podejmowanych działań regulacyjnych na terenie niektórych państw członkowskich, Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażu zgodnie z art. 31 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, w celu rozwiązania problemu z zakresu zdrowia publicznego dotyczącego produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen i paracetamol. W dniu 30 listopada 2007 r. sprawa została zatem przedstawiona CHMP.

Biorąc pod uwagę główne zastrzeżenia CHMP dotyczące toksyczności dekstropropoksyfenu i uwzględniając jego wąski współczynnik terapeutyczny oraz działania niepożądane ze strony układu krążenia i układu oddechowego, a także brak informacji dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jako pojedynczy składnik, w dniu 31 marca 2009 r. Komisja Europejska uznała, że zakres arbitrażu powinien objąć również produkty lecznicze posiadające dopuszczenie do obrotu i zawierające wyłącznie dekstropropoksyfen.

CHMP dokonał przeglądu danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i odnoszących się do powyższych zagadnień, a także innych dostępnych danych pochodzących z państw członkowskich i dotyczących przypadków zatrucia lekami obejmujących dekstropropoksyfen i badań dotyczących podejrzanych przypadków zgonu na terenie tych państw.

Skuteczność

Dostępne dane dotyczące skuteczności są ograniczone ze względu na niedociągnięcia metodologiczne, takie jak nieobliczenie wielkości badanej próby w przypadku większości badań z podwójnie ślepą próbą dotyczących bólu ostrego oraz brak danych na temat skuteczności długoterminowej, które wspierałyby stosowanie stałego połączenia dekstropropoksyfenu i paracetamolu w terapii przewlekłej.

Pomimo że dostępne metaanalizy w przeważającej części obejmują badania dotyczące pojedynczej dawki leku, zdobyte dzięki nim dane pozwoliły także na uzyskanie dokładniejszych informacji na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen. Jeśli chodzi o pojedynczą dawkę dekstropropoksyfenu wynoszącą 65 mg stosowaną w leczeniu bólu pooperacyjnego, liczba chorych, u których należało stosować preparat (NNT), aby uzyskać przynajmniej 50-procentowe zmniejszenie bólu w ciągu 4–6 godzin, wynosiła 7,7 (95-procentowy przedział ufności 4,6–22) w porównaniu z placebo. Oznacza to, że w przeciwieństwie do zastosowania placebo, po podaniu 65 mg dekstropropoksyfenu jeden na ośmiu pacjentów z dolegliwościami bólowymi o nasileniu umiarkowanym do dużego uzyskuje co najmniej 50-procentowe ograniczenie bólu. Dla równoważnej dawki dekstropropoksyfenu stosowanej

w połączeniu z paracetamolem w dawce 650 mg wartość NNT wynosiła 4,4 (3,5–5,6) w porównaniu z placebo; wskazywało to na większą skuteczność preparatu złożonego.

W bólu ostrym połączenie dekstropropoksyfenu z paracetamolem w stałych dawkach wydawało się skutecznym lekiem przeciwbólowym. Takiego efektu można się było spodziewać, ponieważ sam paracetamol jest skutecznym lekiem przeciwbólowym. Jednakże badania kliniczne nie dostarczają jednoznacznych dowodów na większą skuteczność połączenia dekstropropoksyfenu z paracetamolem w porównaniu ze standardowymi dawkami leczniczymi paracetamolu stosowanego w monoterapii. W badaniach, których wyniki sugerują większą skuteczność terapii skojarzonej, stosowano subterapeutyczne dawki paracetamolu. Wykazano również większą skuteczność ibuprofenu stosowanego w pojedynczej dawce w leczeniu bólu pooperacyjnego o dużym nasileniu; w sytuacji tej tramadol był równie skuteczny.

W bólu przewlekłym inne preparaty skojarzone zawierające paracetamol i leki z grupy opioidów (takie jak połączenie w stałej dawce paracetamolu z fosforanem kodeiny) lub skojarzenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) i leku z grupy opioidów innego niż dekstropropoksyfen wykazały co najmniej taką samą skuteczność, jak połączenie w stałej dawce dekstropropoksyfenu z paracetamolem.

Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen opracowany został na podstawie licznych doświadczeń po wprowadzeniu ich do obrotu (okres ponad 40 lat).

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych zakończonych zgonem należały zaburzenia w obrębie dróg żółciowych i wątroby, zaburzenia skóry, zaburzenia ogólne, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia układu nerwowego, układu pokarmowego oraz układu krążenia.

Jednakże głównym problemem związanym z bezpieczeństwem dekstropropoksyfenu jest jego bardzo wąski współczynnik terapeutyczny w warunkach prawidłowego stosowania: po przedawkowaniu zaburzenia rytmu serca (które nie ustępują po zastosowaniu naloksonu) i działania niepożądane specyficzne dla opioidów (takie jak depresja oddechowa) pojawiają się szybko i często prowadzą do zgonu – są dowody, że częstość występowania przypadków śmiertelnych jest wyższa niż na przykład dla trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.

Wąski współczynnik terapeutyczny oznacza, że w warunkach prawidłowego stosowania przypadkowe przedawkowanie jest rzeczywiście możliwe, zwłaszcza u pacjentów stosujących jednocześnie niektóre leki lub w połączeniu z niewielką nawet ilością alkoholu.

Ponieważ w 2005 r. przeprowadzono ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w Wielkiej Brytanii, Szwecji, we Francji i w Irlandii, w wyniku czego produkt złożony zawierający paracetamol i dekstropropoksyfen w stałych dawkach został wycofany z obrotu w Wielkiej Brytanii, Szwecji i Irlandii, dostępna stała się znaczna ilość ważnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

W szczególności dokładniejsze dane dotyczące śmiertelności na poziomie krajowym we Francji, zwłaszcza wyniki badań toksykologicznych z zakładów medycyny sądowej, stanowią dowody świadczące o istotnie wyższej liczbie zgonów związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen niż było to wcześniej szacowane.

Podobnie w Irlandii, na podstawie przeprowadzonej w 2009 r. analizy dodatkowych danych z Oddziału ds. Badań dotyczących Alkoholu i Leków przy Komisji ds. Badań Naukowych dotyczących Zdrowia stwierdzono istotnie zaniżoną liczbę zgłoszeń przypadków zgonów związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen, co wskazuje na piętnastokrotnie wyższe odsetki śmiertelności niż było to wcześniej zgłaszane.

Także w badaniach przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazano korzyści z wycofania dekstropropoksyfenu z obrotu wyraźnie potwierdzone spadkiem liczby zgonów związanych ze stosowaniem dekstropropoksyfenu, przy czym nie stwierdzono wzrostu śmiertelności z powodu zatrucia innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi.

Po dokonaniu przeglądu dostępnych danych CHMP uznał, że poszczególne źródła danych dostarczające odmiennych informacji (zgłoszenia spontaniczne, zakłady medycyny sądowej i toksykologii, krajowe rejestry zgonów) wskazują ogółem na występowanie znaczącej liczby zgonów, w przypadku których stwierdzono toksyczne stężenia dekstropropoksyfenu.

Na podstawie dostępnych źródeł danych CHMP był zdania, że spontaniczne zgłoszenia przyczyniają się do istotnego niedoszacowania liczby zgłaszanych zgonów mających związek ze stosowaniem dekstropropoksyfenu. CHMP uznał również, że w tej sytuacji dane pochodzące z krajowych zakładów toksykologii podlegają ograniczeniom, ponieważ dekstropropoksyfen może doprowadzić do zgonu niezwykle szybko (w przeciągu godziny); jeśli zgon pacjenta nastąpi przed jego kontaktem z opieką zdrowotną, to zakład toksykologii nie zostanie powiadomiony. Z uwagi na powyższe, najbardziej wiarygodne dane pochodzą z badań z zakresu medycyny sądowej oraz krajowych rejestrów zgonów. Pełny przegląd śmiertelnych przypadków przedawkowania związanych ze stosowaniem dekstropropoksyfenu (w monoterapii lub w połączeniu z paracetamolem/kofeiną) potwierdza główne zastrzeżenie dotyczące prowadzącej do zgonu toksyczności stosowanych prawidłowo produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen z powodu ich wąskiego wskaźnika terapeutycznego.

Środki minimalizacji ryzyka

Zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne środki minimalizacji ryzyka obejmowały: ograniczenie stosowania produktu (tzn. zmiany w ChPL polegające na ograniczeniu populacji; zmniejszenie wielkości opakowania), modyfikację dawkowania (np. zmniejszenie dawek w populacji osób w podeszłym wieku) i wprowadzenie dodatkowych ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa (np. dotyczących jednoczesnego stosowania leku z alkoholem, uzależnienia i tolerancji, leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwbólowymi działającymi na OUN i przedawkowania u dzieci).

Jednak aby upewnić się o skuteczności jakichkolwiek środków minimalizacji ryzyka nie uwzględniono konieczności posiadania danych pochodzących z krajowych rejestrów zgonów, a w szczególności wyników patologicznych z zakładów medycyny sądowej: ocena skuteczności środków minimalizacji ryzyka nie jest możliwa na podstawie rutynowo zbieranych (spontanicznych) danych z powodu istotnie zaniżonej liczby zgłoszeń nawet poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonów. Ponadto w niektórych państwach członkowskich zestawienie odpowiednich danych dla celów procedury arbitrażu zgodnie z art. 31 było trudne i czasochłonne, a monitorowanie skuteczności środków minimalizacji ryzyka w tych państwach byłoby niepraktyczne, a w perspektywie średnioterminowej – niewykonalne.

Poza wzmocnieniem ostrzeżeń i rozszerzeniem przeciwwskazań zaproponowanym przez kilka podmiotów odpowiedzialnych, inne propozycje zmian w ChPL i ulotkach dla pacjenta – na przykład w odniesieniu do wskazań do stosowania – odzwierciedlały istniejące na terenie Europy różnice i były często wewnętrznie sprzeczne: na przykład propozycja, zgodnie z którą stosowanie w bólu przewlekłym powinno być

zdecydowanie przeciwwskazane w kontekście ChPL zawierającej również zalecenia w odniesieniu do recept wznawianych „które nie powinny przekraczać okresu trzech miesięcy”.

Jest mało prawdopodobne, aby jeden z możliwych środków minimalizacji ryzyka, czyli zmniejszona wielkość opakowania (np. do 10 tabletek), przyniósł istotną korzyść w odniesieniu do ograniczenia ryzyka, ponieważ dawka śmiertelna (zwłaszcza w przypadku przyjęcia leku z alkoholem) jest mniejsza niż 10 tabletek. Jest również mało prawdopodobne, aby mniejsze wielkości opakowań doprowadziły do zmniejszenia zapasów leku w domu, ponieważ pacjent leczony z powodu bólu przewlekłego może równie dobrze otrzymać jednorazowo ilość leku na pokrycie miesięcznego zapotrzebowania.

Podobnie istnieje małe prawdopodobieństwo, aby istotną korzyść w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka przyniosły propozycje ograniczenia ilości leku przepisywanego na jednej receptce do maksymalnie 15-dniowego lub miesięcznego zapotrzebowania przed kolejną oceną przepisującego lek: pacjent nadal będzie miał dostęp do dużej ilości leku znacznie przewyższającej dawkę śmiertelną.

Stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie dostępnych danych wykazano jedynie ograniczoną skuteczność produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w objawowym leczeniu bólu. Pomimo że niektórzy pacjenci oceniają te produkty jako pomocne w zwalczaniu bólu, wyniki badań klinicznych nie dostarczają danych przemawiających za większą skutecznością dekstropropoksyfenu stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z paracetamolem w porównaniu ze standardowymi dawkami leczniczymi podstawowych leków przeciwbólowych. Ponadto brak danych dotyczących skuteczności długoterminowej nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek ostatecznych wniosków w odniesieniu do skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w terapii przewlekłej.

Chociaż dane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń sugerują, że sygnały w zakresie bezpieczeństwa dotyczące przedawkowania nie są istotne, to inne, dokładniejsze dane, a zwłaszcza dane pochodzące z zakładów medycyny sądowej oraz krajowych rejestrów zgonów, potwierdzają, że ryzyko przypadkowego przedawkowania zakończonego zgonem, w warunkach prawidłowego stosowania, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest istotnym problemem, głównie ze względu na wąski współczynnik terapeutyczny tych leków oraz dużą śmiertelność. Dane pochodzące z różnych dostępnych źródeł informacji (spontaniczne zgłoszenia, zakłady medycyny sądowej i toksykologii, krajowe rejestry zgonów) wskazują ogółem na występowanie istotnej liczby przypadków śmiertelnych, w których dekstropropoksyfen wykrywany był w stężeniach toksycznych. Znaczny odsetek przypadków przedawkowania zakończonego zgonem jest przypadkowy – występuje w warunkach prawidłowego stosowania w zatwierdzonych wskazaniach w łagodzeniu bólu – i przypadki te mają istotny wpływ na zdrowie publiczne.

W świetle złożoności sytuacji, w których doszło do przypadków przedawkowania zakończonych zgonem w warunkach prawidłowego stosowania, oraz po uwzględnieniu wąskiego współczynnika terapeutycznego i możliwości wystąpienia szybkiego zgonu, CHMP uznał, że zaproponowane powyżej środki mające na celu zmniejszenie ryzyka polegające na ograniczeniu wskazań do stosowania, zmniejszeniu wielkości opakowań i/lub wprowadzeniu dodatkowych ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa oraz przeciwwskazań (oprócz już zawartych w informacji o produkcie), nie przyczynią się do ograniczenia ryzyka do dopuszczalnego poziomu.

Na podstawie danych dotyczących ograniczonej skuteczności oraz istotnego ryzyka przedawkowania zakończonego zgonem (zwłaszcza przypadkowego przedawkowania), CHMP był zdania, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest niekorzystny. CHMP zalecił zatem wycofanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen.

Grupa podmiotów odpowiedzialnych nie zgodziła się z opinią zalecającą wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zwróciła się o ponowne rozpatrzenie opinii.

Po rozważeniu szczegółowych podstaw do ponownego rozpatrzenia opinii przedstawionych przez grupę podmiotów odpowiedzialnych pisemnie i podczas ustnych wyjaśnień, CHMP uznał, że projekt proponowanego badania klinicznego mającego na celu wykazanie większej skuteczności skojarzenia dekstropropoksyfenu z paracetamolem w porównaniu z samym paracetamolem zawiera poważne błędy, a nawet dobrze zaprojektowane badanie nie zmieniałoby stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen z uwagi na wąski współczynnik terapeutyczny.

CHMP stwierdził zatem większością głosów, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest negatywny, że opinia CHMP z dnia 25 czerwca 2009 r. nie powinna być ponownie rozpatrywana dla produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do podawania doustnego/doodbytniczego i zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w przeciągu kolejnych 15 miesięcy od daty wydania decyzji Komisji, aby umożliwić pacjentom przestawienie się na bezpieczniejsze alternatywne terapie, uwzględniając powszechne kliniczne stosowanie produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen oraz duży stopień narażenia pacjentów na stosowanie leku w niektórych państwach członkowskich.

PODSTAWY DO WYCOFANIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet ocenił procedurę arbitrażu dotyczącą produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen, która została przeprowadzona zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami;
- Komitet ocenił podstawy do ponownego rozpatrzenia opinii przedłożone przez grupę podmiotów odpowiedzialnych w dniu 15 lipca 2009 r., informacje dostarczone przez podmioty odpowiedzialne podczas wyjaśnień ustnych w dniu 20 października 2009 r. i dyskusję naukową w ramach Komitetu;
- Komitet uznał, że w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen wykazano jedynie ograniczoną skuteczność w objawowym leczeniu bólu;
- Komitet uwzględnił również istnienie doniesień o znaczącej liczbie zgonów, którym towarzyszyło stwierdzenie toksycznych stężeń dekstropropoksyfenu świadczących o tym, że ryzyko przypadkowego śmiertelnego przedawkowania związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen i ich wąski współczynnik terapeutyczny stanowią poważne zagrożenie;
- po uwzględnieniu dostępnych danych Komitet uznał w podsumowaniu, że ryzyko przypadkowego przedawkowania zakończonego zgonem związanego ze stosowaniem w objawowym leczeniu bólu produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen przewyższa ograniczone korzyści. Ponadto Komitet uznał, że zaproponowane działania mające na celu ograniczenie zagrożeń nie są w stanie zmniejszyć ryzyka do dopuszczalnego poziomu.

Po rozważeniu przedstawionego zagadnienia, jak wykazano w załączonym raporcie oceny procedury arbitrażu, CHMP zalecił wycofanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych do podawania ustnego/doodbytniczego wymienionych w Aneksie I. Z uwagi na szerokie stosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen oraz znaczne rozpowszechnienie ich wśród pacjentów w niektórych państwach członkowskich, termin realizacji postanowienia ustalono na 15 miesięcy od daty wydania decyzji Komisji, aby umożliwić wprowadzenie zmian w leczeniu, a w szczególności zastosowanie bezpieczniejszych opcji terapeutycznych.