

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU (LIEKOCH), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Cyprus	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Cyprus	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Čapík	Rektálne použitie
Francúzsko	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	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	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Francúzsko	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	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	Perorálne použitie
Francúzsko	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	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	Perorálne použitie
Francúzsko	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	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorálne použitie
Luxembursko	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsula	Perorálne použitie
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupolis Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorálne použitie
Nórsko	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tableta	Perorálne použitie
Portugalsko	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Obalená tableta	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Belgicko	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne použitie
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Dánsko	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Francúzsko	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tableta	Perorálne použitie

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Grécko	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Luxembursko	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Holandsko	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsula s riadeným uvoľňovaním	Perorálne použitie
Španielsko	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Tvrdá kapsula s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne použitie
Švédsko	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Tvrdá kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tableta	Perorálne použitie
Švédsko	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tableta	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE STIAHNUTIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH DEXTROPROPOXYFÉN (pozri prílohu I)

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén (ako jedinú zložku alebo v kombinácii s paracetamolom alebo paracetamolom/kofeínom) sa používajú na symptomatickú liečbu bolesti a v súčasnosti sú povolené v niekoľkých členských štátoch. Schválené indikácie sa v rámci členských štátov značne odlišujú, napríklad „stredná až silná bolesť“, „mierna až stredná bolesť“ a „akútna a chronická bolesť rôzneho pôvodu“.

Európska komisia na základe dôkazov o škodlivosti predložených v správach o smrteľnom predávkovaní, v rozdielnych posudkoch týkajúcich sa bezpečnosti a na základe predchádzajúceho regulačného opatrenia podniknutého v niekoľkých členských štátoch začala konanie v prípade liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a paracetamol podľa článku 31 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, aby sa vyriešila táto otázka týkajúca sa verejného zdravia, a 30. novembra 2007 predložila túto záležitosť výboru CHMP.

Európska komisia po zvážení hlavných výhrad výboru CHMP týkajúcich sa toxicity dextropropoxyfénu, so zreteľom na jeho úzky terapeutický index a nežiaduce účinky na kardiorespiračný systém, ako aj na nedostatok informácií o používaní jednozložkových liekov obsahujúcich dextropropoxyfén, dňa 31. marca 2009 schválila rozšírenie rozsahu konania tak, aby zahŕňalo aj povolené lieky obsahujúce len dextropropoxyfén.

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh na riešenie uvedených výhrad, ako aj dostupné údaje z členských štátov týkajúce sa otravy liekom, ktorý obsahuje dextropropoxyfén, a vyšetrenia podozrivých úmrtí v týchto krajinách.

Účinnosť

Dostupné údaje o účinnosti sú obmedzené v dôsledku metodologických nedostatkov, ako je, napríklad, neprítomnosť výpočtu veľkosti vzorky vo väčšine dvojito zaslepených štúdií skúmajúcich akútnu bolesť a nedostatok údajov o dlhodobej účinnosti na podporu používania pevnej kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu pri dlhodobej liečbe.

Hoci dostupné metaanalýzy zväčša zahŕňali štúdie skúmajúce jednu dávku, tieto údaje tiež poskytli ďalší pohľad na účinnosť liekov obsahujúcich dextropropoxyfén. Pri použití jednej 65 mg dávky dextropropoxyfénu pri pooperačnej bolesti počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa dosiahlo aspoň 50 % zmiernenie bolesti v porovnaní s placebom v priebehu 4 – 6 hodín, predstavoval 7,7 (95 % interval spoľahlivosti 4,6 až 22). To znamená, že v prípade jedného z ôsmich pacientov s bolesťou strednej až silnej intenzity sa dosiahne aspoň 50 % zmiernenie bolesti pomocou dávky 65 mg dextropropoxyfénu, ku ktorému by nedošlo v prípade podávania placeba. Pri rovnakej dávke dextropropoxyfénu v kombinácii s paracetamolom v množstve 650 mg bol počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, v porovnaní s placebom 4,4 (3,5 až 5,6), z čoho vyplýva vyššia účinnosť.

Zdá sa, že v prípade akútnej bolesti je pevná kombinácia dextropropoxyfénu a paracetamolu účinným analgetikom; tento výsledok možno predpokladať, keďže samotný paracetamol je účinné analgetikum. Klinické skúšky však neposkytujú jasný dôkaz o lepšej účinnosti kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu v porovnaní s bežnými terapeutickými dávkami paracetamolu samotného; v skúškach, z ktorých vyplýva lepšia účinnosť ako v prípade samotného paracetamolu, sa použili subterapeutické

dávky paracetamolu. Taktiež sa preukázalo, že jedna dávka ibuprofenu je pri liečbe silnej pooperačnej bolesti účinnejšia; tramadol je v týchto podmienkach rovnako účinný.

Ukázalo sa, že pri chronickej bolesti sú iné kombinácie paracetamolu a opiátu (napríklad pevná dávka kombinácie paracetamolu a fosfátu kodeínu) alebo kombinácia nesteroidného protizápalového lieku (NSAID) a iného opiátu, ako je dextropropoxyfén, minimálne rovnako účinné ako pevná kombinácia dextropropoxyfenu a paracetamolu.

Bezpečnosť

Celkový profil bezpečnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén je založený na rozsiahlych skúsenostiach po uvedení lieku na trh (viac ako 40 rokov).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie s následkom smrti zahŕňali poruchy pečene a žlčových ciest, kožné ochorenia, celkové poruchy, poruchy krvi a lymfatického systému, poruchy nervového systému, ochorenia gastrointestinálneho traktu a poruchy srdcovej činnosti.

Najzávažnejšia výhrada týkajúca sa bezpečnosti dextropropoxyfenu je však tá, že za normálnych podmienok použitia má liek veľmi úzky terapeutický index: po predávkovaní sa rýchlo objavujú srdcové arytmie (ktoré sa nedajú napraviť použitím naloxónom) a opioidné vedľajšie účinky (napríklad respiračná tieseň), ktoré bývajú často smrteľné – existuje dôkaz, že miera smrteľnosti prípadov je vyššia ako napríklad pri použití tricyklických antidepresív.

Úzky terapeutický index znamená, že za normálnych podmienok použitia je skutočne možné náhodné predávkovanie, najmä v prípade pacientov, ktorí súbežne užívajú určité lieky, alebo v kombinácii hoci aj s malým množstvom alkoholu.

Keďže v Spojenom kráľovstve, vo Švédsku, Francúzsku a v Írsku sa v roku 2005 uskutočnili prieskumy prínosu a rizika produktov obsahujúcich dextropropoxyfén – na základe ktorých sa z trhu v Spojenom kráľovstve, vo Švédsku a v Írsku stiahol kombinovaný produkt s fixnou dávkou (paracetamol + dextropropoxyfén) – je dostupné značné množstvo dôležitých nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti.

Komplexnejšie údaje o mortalite na vnútroštátnej úrovni z Francúzska, najmä výsledky z forenzej toxikológie, poskytli dôkaz o významne väčšom počte úmrtí spojených s použitím liekov obsahujúcich dextropropoxyfén v porovnaní s pôvodnými odhadmi.

Analýzou ďalších údajov z Oddelenia pre výskum alkoholu a drog Výboru pre výskum zdravia, ktorá sa uskutočnila v roku 2009 v Írsku, sa tiež odhalil významne menší počet hlásených úmrtí súvisiacich s produktmi obsahujúcimi dextropropoxyfén – z čoho vyplýva pätnásťnásobne vyššia miera mortality oproti predchádzajúcim hláseniam.

Výskumom v Spojenom kráľovstve sa tiež dokázal prínos vyplývajúci zo stiahnutia dextropropoxyfenu z trhu – tento prínos sa prejavil jasným znížením počtu úmrtí spojených s dextropropoxyfénom, ale bez akéhokoľvek zvýšenia mortality v dôsledku otravy inými bežnými analgetikami.

Výbor CHMP po preskúmaní všetkých dostupných údajov usúdil, že rôzne číselné údaje, ktoré sa nachádzajú v zdrojoch údajov (spontánne hlásenia, forenzné centrá a centrá otravy liekom, vnútroštátne štatistiky úmrtnosti), preukázali celkovo značne vysoký počet úmrtí, pri ktorých bol dextropropoxyfén prítomný v toxických hladinách.

Výbor CHMP sa na základe dostupných zdrojov domnieval, že v spontánných hláseniach bol výrazne podhodnotený počet hlásených úmrtí spojených s dextropropoxyfénom. Výbor CHMP tiež usúdil, že údaje získané z vnútroštátnych centier pre otravu liekmi majú v tejto situácii tiež svoje obmedzenia, pretože dextropropoxyfén môže zapríčiniť smrť mimoriadne rýchlo (za menej ako jednu hodinu); ak pacient zomrie skôr, ako príde lekárska pomoc, nie je pravdepodobné, že bude kontaktované centrum pre otravu liekmi. Najspoľahlivejšie údaje preto pochádzajú z forenznnej analýzy a vnútroštátnej štatistiky úmrtnosti a úplným prieskumom smrteľných prípadov predávkovania spojených s dextropropoxyfénom (samotným a v kombinácii s paracetamolom/kofeínom) sa potvrdili závažné obavy týkajúce sa smrteľnej toxicity liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri bežnom užívaní lieku v dôsledku ich úzkeho terapeutického indexu.

Opatrenia na minimalizáciu rizík

Opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh, obsahovali obmedzenie použitia produktu (t. j. zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku na obmedzenie skupín pacientov; zmenšenie veľkosti balenia), úpravu dávkovania (napr. zníženie dávkovania v prípade starších pacientov) a pridanie ďalších upozornení týkajúcich sa bezpečnosti (napr. o súbežnom použití s alkoholom, o závislosti a tolerancii, o kombinácii s inými analgetikami pôsobiace centrálne a o predávkovaní v prípade detí).

Nezohľadnila sa však potreba preskúmať vnútroštátne údaje o mortalite, najmä forenzné údaje o patológii, aby sa zabezpečilo, že všetky opatrenia na minimalizáciu rizík sú účinné: nie je možné použiť rutinne zozbierané (spontánne) údaje na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizáciu rizík v dôsledku značne menšieho počtu hlásení týkajúcich sa dokonca aj závažných nežiaducich udalostí vrátane smrti. V niektorých členských štátoch bolo tiež ťažké a časovo náročné usporiadať príslušné údaje na účely konania podľa článku 31 a bolo by nepraktické a zo strednodobého hľadiska nemožné sledovať účinnosť opatrení na minimalizáciu rizík v týchto krajinách.

Okrem dôraznejších upozornení a rozšírených kontraindikácií, ktoré navrhli niekoľkí držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh, v ďalších návrhoch na zmeny v súhrnoch charakteristických vlastností lieku a v písomných informáciách pre používateľov – napríklad vo vzťahu k indikácii – sa odzrkadľovali existujúce zmeny v celej Európe a často boli tieto návrhy vnútorne nekonzistentné: napríklad návrh, že chronická bolesť by mala byť výlučne kontraindikovaná, v kontexte súhrnu charakteristických vlastností lieku by tiež mali byť pokyny vo vzťahu k opakovanému predpisovaniu, „ktoré by nemalo prekročiť tri mesiace“.

Jedno možné opatrenie na minimalizáciu rizík, menšia veľkosť balenia (napr. len 10 tabliet), pravdepodobne nebude mať významný prínos pre minimalizáciu rizík, pretože letálna dávka (najmä ak sa užije s alkoholom) je menej ako 10 tabliet. Menšia veľkosť balenia okrem toho pravdepodobne nepovedie k menším zásobám lieku v domácnosti, pretože pacient liečený na chronickú bolesť by pravdepodobne mohol dostať naraz zásobu na mesiac.

Návrhy na obmedzenie zásob pri každom predpísaní lieku najviac na 15 dní alebo na jeden mesiac, čo musí skontrolovať predpisujúci lekár, pravdepodobne tiež nebudú mať významný prínos pre minimalizáciu rizík: pacient stále bude mať prístup k významne veľkému množstvu, ktoré je vyššie ako letálna dávka.

Pomer prínosu a rizík

Z dostupných údajov vyplynula len obmedzená účinnosť liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri symptomatickej liečbe bolesti. Hoci niektorí pacienti považujú tieto lieky za užitočné pri liečbe bolesti, výsledky z klinických skúšok neposkytujú dôkaz o lepšej účinnosti dextropropoxyfénu samotného alebo v kombinácii s paracetamolom, v porovnaní s bežnými terapeutickými dávkami jednoduchých analgetík. Pre nedostatok údajov o dlhodobej účinnosti okrem toho nebolo možné vyvodiť žiadne definitívne závery o účinnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri dlhodobej liečbe.

Hoci zo spontánných hlásení vyplynulo, že bezpečnostný signál pri predávkovaní nie je významný, iné úplnejšie údaje, najmä z forenzných centier a vnútroštátnych štatistík úmrtnosti, potvrdili, že riziko náhodného smrteľného predávkovania pri bežnom užívaní spojenom s liekmi obsahujúcimi dextropropoxyfén vyvoláva vážne obavy, najmä v dôsledku ich úzkeho terapeutického indexu a vysokej úmrtnosti. Odlišné číselné údaje, ktoré sa nachádzajú v dostupných zdrojoch údajov (spontánne hlásenia, forenzné centrá a centrá pre otravu liekmi, vnútroštátne štatistiky mortality), preukázali celkovo značne vysoký počet úmrtí, pri ktorých bol dextropropoxyfén prítomný v toxických hladinách. Značný podiel prípadov smrteľného predávkovania tvorí náhodné predávkovanie – vyskytuje sa pri bežnom užívaní lieku pri schválenej indikácii bolesti – a má významný vplyv na verejné zdravie vo vzťahu k samotným prípadom.

Výbor CHMP bol vzhľadom na zložitý kontext, v ktorom sa vyskytli prípady smrteľného predávkovania pri bežnom užívaní lieku, a vzhľadom na úzky terapeutický index a potenciál rýchlej smrti toho názoru, že uvedené navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizík, zúžením indikácie, zmenšením veľkosti balenia a/alebo zavedením ďalších upozornení v súvislosti s bezpečnosťou a kontraindikáciami (vrátane kontraindikácií, ktoré nie sú uvedené v informácii o produkte) by nedokázali znížiť tieto riziká na prijateľnú úroveň.

Výbor CHMP bol na základe obmedzenej účinnosti a významného rizika smrteľného predávkovania (najmä náhodného predávkovania) toho názoru, že pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén bol negatívny. Výbor CHMP preto odporučil stiahnuť všetky povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich dextropropoxyfén na trh.

Skupina držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh nesúhlasila so stanoviskom, v ktorom sa odporúčalo stiahnuť povolenia na uvedenie lieku na trh a požiadalo jeho opätovné preskúmanie.

Výbor CHMP zvážil podrobne opísané dôvody na opätovné preskúmanie, ktoré skupina držiteľov povolenia na uvedenie na trh predložila písomne a v ústnych vysvetleniach, a zároveň usúdil, že rozvrh navrhutej klinickej štúdie na preukázanie väčšej účinnosti kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu v porovnaní s paracetamolom samotným je chybný, a dokonca ani dobre navrhnutá štúdia nezmení pomer prínosu a rizík pre lieky obsahujúce dextropropoxyfén vzhľadom na úzky terapeutický index lieku.

Výbor CHMP preto dospel k väčšinovému názoru, že pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén je negatívny a že jeho stanovisko z 25. júna 2009 by sa nemalo meniť pre orálne/rektálne lieky obsahujúce dextropropoxyfén a odporučil stiahnuť povolenia na uvedenie lieku na trh v priebehu nasledujúcich 15 mesiacov po rozhodnutí Komisie, aby sa umožnil pacientom prechod na bezpečnejšiu alternatívu s ohľadom na extenzívne klinické použitie liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a rozsiahlu expozíciu pacientov v niektorých členských krajinách.

ODÔVODNENIE STIAHNUTIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Keďže

- Výbor CHMP zvážil konanie podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v znení zmien a doplnení o liekoch obsahujúcich dextropropoxyfén,
- Výbor vyhodnotil dôvody na opätovné preskúmanie, ktoré 15. júla 2009 predložila skupina držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh, informácie predložené držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh počas ústneho vysvetlenia 20. októbra 2006 a počas vedeckej rozpravy v rámci výboru,
- Výbor usúdil, že v prípade liekov obsahujúcich dextropropoxyfén sa prejavila len obmedzená účinnosť pri symptomatickej liečbe bolesti,
- Výbor tiež usúdil, že bol nahlásený značný počet úmrtí, pri ktorých bol dextropropoxyfén prítomný v toxických hladinách, čo potvrdzuje riziko náhodného smrteľného predávkovania spojeného s liekmi obsahujúcimi dextropropoxyfén a ich úzkym terapeutickým indexom, čo vyvoláva závažné obavy,
- Výbor vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že riziko náhodného smrteľného predávkovania spojené s používaním liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri symptomatickej liečbe bolesti prevyšuje obmedzené prínosy. Výbor ďalej usúdil, že navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizika nedokázali znížiť toto riziko na prijateľnú úroveň.

Výbor CHMP po zvážení okolností uvedených v priloženej správe o hodnotení konania odporučil do 15 mesiacov po rozhodnutí Komisie stiahnuť všetky povolenia na uvedenie všetkých perorálnych/rektálnych liekov, ktoré sa uvádzajú v prílohe I, na trh, aby sa pacientom umožnilo prejsť na bezpečnejšie alternatívy najmä s ohľadom na rozsiahle klinické používanie liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a rozsiahlu expozíciu pacientov v niektorých členských štátoch.