

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Cypern	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning
Cypern	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning
Cypern	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning
Cypern	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Suppositorium	Rektal användning
Frankrike	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Frankrike	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	Kapsel, hård	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Frankrike	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	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	Tablett	Oral användning
Frankrike	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	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	Tablett	Oral användning
Frankrike	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	Tablett	Oral användning
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Frankrike	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Oral användning
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsel	Oral användning
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka / dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Norge	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablett	Oral användning
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Dragerad tablett	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Belgien	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapsel	Oral användning
Danmark	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Frankrike	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablett	Oral användning

Dextropropoxifeninnehållande läkemedel som godkänts för försäljning i Europeiska unionen

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Grekland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapsel	Oral användning
Nederländerna	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsel med modifierad frisättning	Oral användning
Spanien	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Depotkapsel, hård	Oral användning
Sverige	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kapsel, hård	Oral användning
Sverige	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablett	Oral användning
Sverige	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablett	Oral användning

BILAGA II

EMA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL MED DEXTROPROPOXIFEN (se bilaga I)

Läkemedel med dextropropoxifen (som ensam beståndsdel eller i kombination med paracetamol eller paracetamol/koffein) används vid symtomatisk smärtbehandling och är för närvarande godkända i flera medlemsstater. De godkända indikationerna i medlemsstaterna varierar mellan "måttlig till svår smärta", "lindrig till måttlig smärta" och "akut och kronisk smärta av olika genes".

På grundval av bevis på skada efter rapporter om överdosering med dödlig utgång, av säkerhetsgranskningar med skiftande resultat och tidigare lagstiftningsåtgärder i flera medlemsstater, inledde Europeiska kommissionen ett hänskjutande enligt artikel 31.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse, för att åtgärda detta folkhälsoproblem för läkemedel som innehåller dextropropoxifen och paracetamol, och hänsköt därför frågan till CHMP den 30 november 2007.

Efter att ha beaktat CHMP:s främsta betänkligheter angående dextropropoxifens toxicitet såväl med tanke på ämnets snäva terapeutiska index och biverkningarna på cirkulations- och andningssystemet som med tanke på avsaknaden av information om användningen av läkemedel som enbart innehåller dextropropoxifen, beslutade Europeiska kommissionen den 31 mars 2009 att utöka omfattningen av hänskjutandet till att också gälla godkända läkemedel som enbart innehåller dextropropoxifen.

För att kunna undanröja ovannämnda betänkligheter granskade CHMP såväl de uppgifter som inlämnats av innehavarna av godkännande för försäljning som tillgängliga data från medlemsstaterna gällande fall av läkemedelsförgiftning där dextropropoxifen varit inblandat och undersökningar av misstänkta dödsfall i respektive land.

Effekt

Tillgängliga data om läkemedlens effekt är begränsade på grund av metodologiska brister. Det saknas t.ex. angivelse om antalet iakttagelser i flertalet dubbelblinda studier av akut smärta. Dessutom saknas uppgifter om långtidseffekt som skulle kunna stödja användningen av en fast kombination av dextropropoxifen och paracetamol som långtidsbehandling.

Även om tillgängliga metaanalyser oftast gjorts på enkeldosstudier ger dessa data ändå ytterligare kunskaper om effektiviteten hos läkemedel med dextropropoxifen. För en enkeldos dextropropoxifen 65 mg vid postoperativ smärta var antalet patienter som behövde behandlas för ett lyckat utfall med minst 50 procents smärtlindring 7,7 (95 procents konfidensintervall 4,6 till 22) jämfört med placebo under 4–6 timmar. Det innebär att en av åtta patienter med måttlig till svår smärta skulle uppnå minst 50 procents smärtlindring med dextropropoxifen 65 mg men inte med placebo. För en likvärdig dos dextropropoxifen i kombination med paracetamol 650 mg var antalet patienter som behövde behandlas för ett lyckat utfall 4,4 (3,5 till 5,6) vid jämförelse med placebo, vilket tyder på en högre effekt.

Vid akut smärta verkar en fast kombination av dextropropoxifen och paracetamol vara en effektiv smärtstillare, vilket kan förväntas eftersom även enbart paracetamol utgör ett effektivt smärtstillande medel. Kliniska prövningar visar dock inga tydliga bevis på överlägsen effekt av dextropropoxifen kombinerat med paracetamol i jämförelse med normala terapeutiska doser av enbart paracetamol. I de prövningar där man kommit fram till överlägsen effekt jämfört med enbart paracetamol har man använt subterapeutiska doser av paracetamol. Ibuprofen har också visat sig vara effektivare som enkeldos vid behandling av svår postoperativ smärta. Tramadol har samma effekt vid denna indikation.

Vid kronisk smärta har andra kombinationer av paracetamol och en opioid (till exempel en fast doskombination av paracetamol och kodeinfosfat), eller en kombination av ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) och en annan opioid än dextropropoxifen visat sig vara minst lika effektiva som en fast kombination av dextropropoxifen och paracetamol.

Säkerhet

Den allmänna säkerhetsprofilen för läkemedel som innehåller dextropropoxifen baseras på den långa tid som läkemedlen funnits på marknaden (mer än 40 år).

De vanligaste rapporterade biverkningarna med dödlig utgång är hepatobiliära sjukdomar, hudsjukdomar, allmänsjukdomar, blod- och lymfsjukdomar, sjukdomar i nervsystemet, gastrointestinala sjukdomar och hjärtsjukdomar.

Det främsta säkerhetsproblemet med dextropropoxifen är dock dess mycket snäva terapeutiska index under normala användningsförhållanden: efter överdosering, hjärtarytmier (som inte kan hävas med naloxon) samt att opioida biverkningar (till exempel andningsdepression) uppkommer snabbt och ofta är dödliga. Det finns bevis på att dödligheten är högre än vid användning av exempelvis tricykliska antidepressiva läkemedel.

Det snäva terapeutiska indexet innebär att oavsiktlig överdosering är en konkret risk under normala användningsförhållanden, framför allt hos patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel eller i kombination med även en liten mängd alkohol.

Sedan utvärderingarna av nytta/risk för läkemedel innehållande dextropropoxifen genomfördes i Storbritannien, Sverige, Frankrike och Irland under 2005 – med resultatet att kombinationsläkemedlet med fast dos (paracetamol och dextropropoxifen) återkallades från marknaden i Storbritannien, Sverige och Irland – har en stor mängd ny säkerhetsinformation framkommit.

Det var framför allt mer omfattande data om dödligheten på nationell nivå från Frankrike, främst resultat från rättsmedicinska toxikologiska studier, som visade på ett mycket större antal dödsfall i samband med användning av läkemedel innehållande dextropropoxifen än vad man tidigare hade beräknat.

Även i Irland avslöjade analyser av ytterligare data från Alcohol and Drug Research Unit of the Health Research Board år 2009 betydande underrapportering av dödsfall i samband med läkemedel innehållande dextropropoxifen, med en dödlighet femton gånger högre än vad som tidigare hade rapporterats.

Dessutom visade forskning i Storbritannien på fördelarna med att återkalla dextropropoxifen från marknaden, med tydliga bevis på en minskning av antalet dödsfall i samband med dextropropoxifen, men utan att dödlighetstalen steg på grund av förgiftning av andra vanliga analgetika.

Efter att ha gått igenom samtliga tillgängliga data bedömde CHMP att de olika siffrorna från datakällorna (spontana rapporter, rättsmedicinska centrum, giftcentraler och nationell dödlighetsstatistik) totalt sett visade ett betydande antal dödsfall där dextropropoxifen förekommit i toxiska nivåer.

Mot bakgrund av tillgängliga data ansåg CHMP att man vid spontan rapportering kraftigt underskattade antalet rapporterade dödsfall som hade samband med dextropropoxifen. CHMP ansåg också att data från nationella giftcentraler har begränsningar i detta sammanhang eftersom dextropropoxifen kan orsaka extremt snabb död (på mindre än en timme). Om en patient avlider innan läkarvård hinner sättas in underrättas troligen inte giftcentralen. De mest tillförlitliga uppgifterna kommer därför från

rättsmedicinska analyser och nationell dödlighetsstatistik, och en fullständig genomgång av fall av överdosering med dödlig utgång i samband med dextropropoxifen (enbart och i kombination med paracetamol/koffein) stärkte betänkligheterna om dextropropoxifeninnehållande läkemedels livshotande toxicitet under normala användningsförhållanden på grund av deras snäva terapeutiska index.

Riskminimeringsåtgärder

Exempel på de riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavarna av godkännanden för försäljning är begränsad användning av läkemedlet (dvs. att ändra produktresumén så att populationen begränsas och förpackningsstorleken minskas), ändring av doseringen (t.ex. minskad dos till den äldre populationen) och tillägg av ytterligare säkerhetsvarningar (t.ex. om samtidig användning av alkohol, om beroende och tolerans, kombination med andra centralverkande analgetika och överdosering hos barn).

Man har dock inte uppmärksammat behovet av nationella data om dödligheten, framför allt rättspatologiska data, för att säkerställa att riskminimeringsåtgärderna är effektiva. Det går inte att använda rutinemässigt insamlade (spontana) data för att utvärdera effekten av riskminimeringsåtgärderna på grund av den omfattande underrapporteringen, till och med av allvarliga negativa händelser som dödsfall. Dessutom hade det i vissa medlemsstater varit både svårt och tidsödande att samla in relevanta data till förfarandet enligt artikel 31. Det vore både opraktiskt och på medellång sikt inte genomförbart att övervaka effekten av riskminimeringsåtgärderna i dessa länder.

Förutom utökade varningar och mer omfattande kontraindikationer, som föreslogs av flera innehavare av godkännanden för försäljning, lades även förslag på andra ändringar i produktresuméer och märkning fram. Dessa gällde bland annat indikationer och de visade på skillnaderna mellan olika medlemsstater, men var dessutom ofta inkonsekventa. Till exempel föreslogs att kronisk smärta uttryckligen skulle kontraindiceras i en produktresumé som också innehåller anvisningar beträffande upprepade ordinationer ”som inte bör överskrida tre månader”.

En föreslagen riskminimeringsåtgärd, nämligen att minska förpackningsstorleken (t.ex. till endast 10 tabletter), har förmodligen ingen signifikant nytta för att minimera riskerna eftersom den dödliga dosen (särskilt i kombination med alkohol) är mindre än 10 tabletter. Dessutom är det inte troligt att en mindre förpackning skulle ge ett mindre läkemedelsförråd i hemmet, eftersom en patient som behandlas för kronisk smärta mycket väl kan få läkemedel för en månads tid utskrivet vid ett tillfälle.

På samma sätt är det inte troligt att förslag som syftar till att begränsa mängden läkemedel för varje recept till högst 15 dagar eller en månad, innan utskrivande läkare måste utföra en kontroll, innebär någon större nytta för att minimera riskerna. Patienten kommer fortfarande att ha tillgång till en stor mängd läkemedel som överstiger den dödliga dosen.

Nytta–riskförhållande

Tillgängliga data visade endast begränsad effekt av läkemedel innehållande dextropropoxifen vid symtomatisk smärtbehandling. Vissa patienter tycker att produkterna hjälper vid behandling av smärta, men resultat från kliniska prövningar ger inga belägg för en överlägsen effekt av dextropropoxifen ensamt eller i kombination med paracetamol vid jämförelse med normala terapeutiska doser av icke opioida smärtstillande medel. Bristen på långtidsuppföljning gjorde dessutom att inga definitiva slutsatser kunde dras om effekten av läkemedel med dextropropoxifen som långtidsbehandling.

Även om de spontana rapporterna antydde att säkerhetsvarningen rörande överdosering inte var signifikant, bekräftade andra mera fullständiga data, särskilt från rättsmedicinska centrum och nationell dödlighetsstatistik, att risken för oavsiktlig överdosering med dödlig utgång under normala användningsförhållanden i samband med läkemedel med dextropropoxifen är ett stort bekymmer, huvudsakligen på grund av produkternas snäva terapeutiska index och den höga kvoten dödsfall per sjukdomsfall. De olika siffrorna från tillgängliga datakällor (spontana rapporter, rättsmedicinska centrum, giftcentraler och nationell dödlighetsstatistik) visade totalt sett ett betydande antal dödsfall där dextropropoxifen förekommit i toxiska nivåer. En stor andel av överdoserna med dödlig utgång är oavsiktliga och inträffar under normala användningsförhållanden, för den godkända smärtindikationen, och det finns en betydande risk för att folkhälsan drabbas enbart genom dessa fall.

Med tanke på det komplicerade sammanhanget där överdosering med dödlig utgång inträffat under normala användningsförhållanden och med tanke på det snäva terapeutiska indexet och risken för snabb död, ansåg CHMP att de ovan föreslagna riskminimerande åtgärderna, dvs. snävare indikationer, minskad förpackningsstorlek och/eller införande av fler säkerhetsvarningar och kontraindikationer (utöver dem som finns i produktinformationen) inte skulle kunna minska riskerna till en godtagbar nivå.

På grundval av den begränsade effekten och den betydande risken för överdosering med dödlig utgång (i synnerhet oavsiktlig överdosering) ansåg CHMP att nytta-riskförhållandet för dextropropoxifeninnehållande läkemedel var negativt. CHMP rekommenderade därför att alla godkännanden för försäljning av läkemedel som innehåller dextropropoxifen återkallas.

En grupp innehavare av godkännanden för försäljning instämde inte i yttrandet med rekommendationen om att återkalla godkännandena för försäljning och begärde därför att yttrandet skulle omprövas.

Efter att ha granskat de utförliga skälen till omprövning som gruppen av innehavare av godkännanden för försäljning lagt in skriftligen och i en muntlig förklaring ansåg CHMP att utformningen av den föreslagna kliniska studien som skulle visa att kombinationen av dextropropoxifen och paracetamol var effektivare än enbart paracetamol var bristfällig och att även en väl utformad studie inte skulle ändra nytta-riskförhållandet för läkemedel med dextropropoxifen med tanke på deras snäva terapeutiska index.

En majoritet i CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för läkemedel med dextropropoxifen är negativt och att kommitténs yttrande av den 25 juni 2009 inte bör ändras för läkemedel med dextropropoxifen för oral/rektal användning. CHMP rekommenderade att godkännandena för försäljning återkallas inom de närmaste 15 månaderna efter kommissionens beslut så att patienterna kan övergå till säkrare alternativ, med tanke på den omfattande kliniska användningen av läkemedel med dextropropoxifen och den stora patientexponeringen i vissa medlemsstater.

SKÄL FÖR UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, för läkemedel med dextropropoxifen.
- Kommittén bedömde skälen för omprövning som lämnats in av en grupp innehavare av godkännanden för försäljning den 15 juli 2009, de uppgifter som lämnats av innehavarna av godkännanden för försäljning vid en muntlig förklaring den 20 oktober 2009 och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.
- Kommittén fann att läkemedel med dextropropoxifen endast visade begränsad effekt vid symtomatisk behandling av smärta.
- Kommittén fann också att ett betydande antal dödsfall vid vilka toxiska nivåer av dextropropoxifen konstaterats hade rapporterats, vilket bekräftar att den risk för oavsiktlig överdosering med dödlig utgång som är förenad med läkemedel med dextropropoxifen och deras snäva terapeutiska index inger stora betänkligheter.
- Mot bakgrund av tillgängliga data fann kommittén att risken för oavsiktlig överdosering med dödlig utgång som är förenad med användningen av läkemedel med dextropropoxifen vid symtomatisk behandling av smärta uppväger de begränsade fördelarna. Dessutom fann kommittén att de föreslagna riskminimerande åtgärderna inte skulle kunna minska riskerna till en godtagbar nivå.

Efter att ha tagit del av ansökan, som framgår av bifogade utredningsprotokoll, rekommenderar CHMP att godkännandena för försäljning av samtliga orala/rektala läkemedel som nämns i bilaga I återkallas inom de närmaste 15 månaderna efter kommissionens beslut så att patienterna kan övergå till säkrare alternativ, särskilt med hänsyn till den omfattande kliniska användningen av läkemedel med dextropropoxifen och den stora patientexponeringen i vissa medlemsstater.