

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>Administreringssätt</u>
Grekland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning, Intravenös användning
Grekland	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injektionsvätska, lösning	Intramuskulär användning, Intravenös användning

BILAGA II

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH
SKÄL TILL TILLFÄLLIGT UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDEN 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, 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 ta itu med denna folkhälsofråga 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 att det har ett mycket snävt terapeutiskt index under normala användningsförhållanden: efter överdosering har hjärtarytmier (som inte kan hävas med hjälp av naloxon) och opioida biverkningar (såsom andningsdepression) ett snabbt förlopp och är ofta dödliga - det finns belägg för att antalet dödsfall i förhållande till sjukdomsfall är högre än för till exempel tricykliska antidepressiva.

Det snäva terapeutiska indexet innebär att det finns en faktisk risk för oavsiktlig överdos under normala användningsförhållanden, särskilt för patienter som samtidigt tar vissa andra läkemedel eller i kombination med alkohol, även i liten mängd.

Sedan granskningarna av nytta-riskförhållandet för läkemedel med dextropropoxifen gjordes i Storbritannien, Sverige, Frankrike och Irland 2005, varefter den fasta doskombinationen (paracetamol+dextropropoxifen) återkallades från marknaden i Storbritannien, Sverige och Irland, har en betydande mängd viktig ny säkerhetsinformation kommit fram.

Framför allt har belägg för ett betydligt större antal dödsfall kopplade till användning av läkemedel med dextropropoxifen än vad som tidigare uppskattats lämnats i form av mer omfattande data om dödlighet från Frankrike, särskilt rättsmedicinska toxikologiska resultat.

På liknande sätt visade en analys som gjordes i Irland 2009 av ytterligare data från alkohol- och narkotikaforskningsenheten vid hälsoforskningsmyndigheten (Health Research Board) en hög grad av underrapportering av dödsfall kopplade till läkemedel med dextropropoxifen och att dödligheten är 15 gånger högre än vad som tidigare uppgetts.

Forskning i Storbritannien har också visat på fördelarna med återkallandet av dextropropoxifen från marknaden. Det finns tydliga belägg för att antalet dödsfall kopplade till dextropropoxifen minskar, samtidigt som dödligheten på grund av förgiftning av andra vanliga smärtstillande medel ökar.

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 datakällor ansåg CHMP att man i den spontana rapporteringen 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.

Möjligheten att använda en parenteral beredning skulle kunna ses som ytterligare ett behandlingsalternativ eftersom man kan hävda att det skulle minska risken för oavsiktlig överdosering (genom att patienten tar mer medicin på grund av dålig effekt) och för avsiktlig överdosering (beroende på var man kan få tag på läkemedlet). CHMP ansåg dock att parenterala opioider innebär flera betydande risker i sig, som till exempel risken för missbruk/beroende och olaglig spridning, som också inger stora betänkligheter.

Riskminimeringsåtgärder

Riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavarna av godkännanden för försäljning har innefattat begränsning av läkemedlets användning (t.ex. förändringar i produktresumén för att begränsa populationen, minskning av förpackningsstorleken), ändring av doseringen (t.ex. minskad dosering för äldre personer) och tillägg av ytterligare säkerhetsvarningar (t.ex. om användning samtidigt med alkohol, beroende och tolerans, kombination med andra centralverkande smärtstillande medel och överdosering hos barn).

Ingen hänsyn har dock tagits till behovet av nationella data om dödlighet, särskilt rättsmedicinska patologiska data, för att säkerställa att riskminimeringsåtgärderna fungerar: det är inte möjligt att använda sig av rutinemässigt insamlade (spontana) data för att bedöma riskminimeringsåtgärdernas effekt på grund av den omfattande underrapporteringen, även av allvarliga biverkningar såsom dödsfall. Dessutom har det i vissa medlemsstater varit både svårt och tidskrävande att sammanställa relevanta data för hänskjutandet enligt artikel 31 och det skulle vara både opraktiskt och på medellång sikt omöjligt att övervaka effekten av riskminimeringsåtgärderna i dessa länder.

Bortsett från de skärpta varningarna och de mer omfattande kontraindikationerna som föreslagits av flera innehavare av godkännanden för försäljning speglade de andra förslagen till ändringar i produktresuméerna och bipacksedlarna – exempelvis i fråga om indikation – de variationer som finns i Europa och var ofta sinsemellan motsägelsefulla.

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 betydande andel av överdoserna med dödlig utgång är oavsiktliga - de sker under normala användningsförhållanden vid den godkända indikationen för smärta – och redan dessa fall har en signifikant inverkan på folkhälsan.

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 ovannämnda föreslagna riskminimeringsåtgärderna i form av 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.

Även om en parenteral beredning av dextropropoxifen skulle kunna ses som ytterligare ett behandlingsalternativ innebär parenterala opioider flera större risker i sig som t.ex. risk för missbruk/beroende och olaglig spridning, vilket skulle vara svårt att försvara med tanke på de bristande belägen för beredningens effekt.

På grundval av den begränsade effekten och den betydande risken för överdosering med dödlig utgång (framför allt 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 hade brister och även en väl utformad studie skulle inte ändra nytta-riskförhållandet för läkemedel med dextropropoxifen med tanke på det snäva terapeutiska indexet.

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 från 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.

Även om det finns risk för överdos med dödlig utgång fann CHMP att denna är begränsad när det gäller parenterala läkemedel med dextropropoxifen då läkemedlet administreras i sjukhusmiljö (av vårdpersonal) och dessa läkemedel är narkotikaklassade (i den medlemsstat där läkemedlet är godkänt) och det saknas belägg för överdosering med dödlig utgång, särskilt oavsiktlig överdosering. CHMP tog dock hänsyn till det väletablerade snäva terapeutiska indexet samt till andra kända risker som har samband med användningen av parenterala opioider och kan ha samband med användningen av parenteralt dextropropoxifen, till exempel missbruk och beroende. Med tanke på att effekten av parenterala läkemedel med dextropropoxifen inte fastställts fann CHMP att nytta-riskförhållandet för dessa läkemedel var negativt och rekommenderade att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs inom 15 månader från kommissionens beslut så att vårdpersonalen kan förbereda en eventuell övergång till användning av alternativ. För att det tillfälliga upphävandet ska återkallas måste innehavarna av godkännanden för försäljning lämna in belägg för en patientpopulation hos vilken nytta-riskförhållandet för parenterala läkemedel med dextropropoxifen är positivt.

SKÄL FÖR TILLFÄLLIGT UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDE 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 effekten av parenterala läkemedel med dextropropoxifen inte har fastställts.
- Kommittén beaktade risken för överdosering med dödlig utgång av dextropropoxifen. Kommittén noterade att denna risk är begränsad när det gäller parenterala läkemedel med dextropropoxifen då läkemedlet administreras i sjukhusmiljö (av vårdpersonal) och dessa läkemedel är narkotikaklassade (i den medlemsstat där läkemedlet är godkänt). CHMP noterade dock det snäva terapeutiska indexet för läkemedel med dextropropoxifen. Vidare beaktade CHMP andra kända risker med användningen av parenterala opioider, till exempel risken för missbruk och beroende.
- Kommittén fann att riskerna med användningen av parenterala läkemedel med dextropropoxifen vid behandling av symtomatisk smärta uppväger de potentiella fördelarna då effekten inte har visats.

Efter att ha tagit del av ärendet, som framgår av bifogade utredningsprotokoll, rekommenderade CHMP att godkännandena för försäljning av samtliga parenterala läkemedel som nämns i bilaga I ska upphävas inom 15 månader från kommissionens beslut så att vårdpersonalen kan förbereda en eventuell övergång till användning av alternativ. För att upphävandet ska upphöra att gälla behöver innehavarna av godkännanden för försäljning lämna in belegg för en patientpopulation hos vilken nytta-riskförhållandet för parenterala läkemedel med dextropropoxifen är positivt.

BILAGA III

VILLKOR FÖR ATT DET TILLFÄLLIGA UPPHÄVANDET SKA ÅTERKALLAS

För att det tillfälliga upphävandet ska återkallas behöver innehavarna av godkännandena för försäljning förse de nationella behöriga myndigheterna med följande:

- Belägg för en patientpopulation hos vilken nytta-riskförhållandet för parenterala läkemedel med dextropropoxifen är positivt.