PŘÍLOHA I

SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE, ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Belgie	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Kypr	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Kypr	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Kypr	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Kypr	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Čípek	Rektální podání
Francie	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene / Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Francie	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 tobolka	Perorální podání
Francie	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	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	Perorální podání
Francie	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	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	Perorální podání
Francie	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	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Francie	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Francie	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tableta	Perorální podání
Lucemburk	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Tobolka	Perorální podání
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tableta	Perorální podání
Norsko	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tableta	Perorální podání
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	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Belgie	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání
Dánsko	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Dánsko	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Francie	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tableta	Perorální podání

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

Členský stát	**Držitel rozhodnutí o registraci**	**Smyšlený název**	**Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein**	**Léková forma**	**Způsob podání**
Řecko	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Lucemburk	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Nizozemsko	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nederlands	Depronal	150 mg	Tobolka s řízeným uvolňováním	Perorální podání
Španělsko	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Švédsko	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tableta	Perorální podání
Švédsko	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tableta	Perorální podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH DEXTROPROPOXYFEN (viz příloha I)

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen (samotný nebo v kombinaci s paracetamolem nebo paracetamolem/kofeinem) se používají k symptomatické léčbě bolesti a jsou v současnosti registrovány v několika členských státech. Schválené indikace se v různých členských státech výrazně liší, od „středně závažná až závažná bolest“, přes „mírná až středně závažná bolest“ až po „akutní a chronické bolesti různých původů“.

Vzhledem k tomu, že existují důkazy o škodlivosti dextropropoxyfenu ve zprávách o smrtelných případech předávkování, na základě různých posudků jeho bezpečnosti a s ohledem na předchozí regulační opatření učiněné v několika členských státech zahájila Evropská komise pro léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen a paracetamol postup předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 31 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, aby byla tato otázka veřejného zdraví projednána, a záležitost byla proto dne 30. listopadu 2007 předložena výboru CHMP.

Evropská komise zvážila hlavní obavy výboru CHMP týkající se toxicity dextropropoxyfenu, která je dána jeho úzkým terapeutickým indexem a jeho nežádoucími účinky na kardiorespirační systém, a dále nedostatku informací o užívání léčivých přípravků obsahujících jako jedinou léčivou látku dextropropoxyfen a dne 31. března 2009 schválila, aby byl rozsah předložení záležitosti k přezkoumání rozšířen také na registrované léčivé přípravky obsahující pouze dextropropoxyfen.

Výbor CHMP se zabýval výše zmíněnými obavami, a přezkoumal proto údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a také dostupné údaje z členských států týkající se otrav léky, které obsahují dextropropoxyfen, a vyšetřování podezřelých úmrtí v těchto státech.

Účinnost

Dostupné údaje o účinnosti jsou omezené kvůli metodologickým nedostatkům, jako například neprovedení výpočtu velikosti vzorku ve většině dvojitě zaslepených studií zkoumajících akutní bolest a nedostatku údajů o dlouhodobé účinnosti, které by podpořily užívání fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu jako dlouhodobé léčby.

Ačkoliv dostupné metaanalýzy zahrnovaly většinou jen studie jednorázových dávek, poskytly tyto údaje další přehled o účinnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen. U jednorázové dávky dextropropoxyfenu 65 mg podávané při pooperační bolesti byl počet pacientů, které je třeba léčit, aby byla přínosem léčby nejméně 50% úleva od bolesti, 7,7 (95% interval spolehlivosti 4,6 až 22) ve srovnání s placebem v průběhu 4–6 hodin. Znamená to, že každý osmý pacient s bolestí středně závažné až závažné intenzity by po podání dextropropoxyfenu 65 mg pociťoval nejméně 50% úlevu od bolesti, přičemž po podání placeba by takovou úlevu nepociťoval. U ekvivalentní dávky dextropropoxyfenu v kombinaci s paracetamolem 650 mg byl počet pacientů, které je třeba léčit, ve srovnání s placebem 4,4 (3,5 až 5,6), což značí vyšší účinnost.

Při akutní bolesti se fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu zdála být účinným analgetikem, což lze očekávat, protože samotný paracetamol je účinným analgetikem. Z klinických studií však nevyplývá jasný důkaz, že kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu je účinnější než normální terapeutické dávky samotného paracetamolu. Studie, které naznačovaly, že tato kombinace je účinnější než samotný paracetamol, používaly subterapeutické dávky paracetamolu. Také se prokázalo, že

ibuprofen je v jednorázové dávce při zvládání závažné pooperační bolesti účinnější; tramadol byl za těchto podmínek stejně účinný.

U chronické bolesti bylo prokázáno, že jiné kombinace paracetamolu a opioidu (jako například fixní kombinace dávek paracetamolu a fosfátu kodeinu) nebo kombinace nesteroidního protizánětlivého léčiva (NSAID) a opioidu jiného než dextropropoxyfen jsou minimálně stejně účinné jako fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu.

Bezpečnost

Profil celkové bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen vychází z rozsáhlých zkušeností po uvedení léčiva na trh (více než 40 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky se smrtelnými následky patřily poruchy jater a žlučových cest, kožní onemocnění, celkové poruchy, poruchy krve a lymfatického systému, poruchy nervového systému, gastrointestinální poruchy a srdeční poruchy.

Hlavní obavou z užívání dextropropoxyfenu vztahující se k bezpečnosti je nicméně jeho velmi úzký terapeutický index za běžných podmínek použití: po předávkování rychle nastupují srdeční arytmie (které nelze napravit použitím naloxonu) a opioidní vedlejší účinky (například útlum dýchání), které jsou často smrtelné – existují důkazy, že míra úmrtnosti je vyšší než například u tricyklických antidepresiv.

Úzký terapeutický index znamená, že náhodné předávkování je za normálních podmínek užívání reálnou možností, zejména u pacientů s určitými souběžně podávanými léčivými přípravky nebo v kombinaci s třeba jen malým množstvím alkoholu.

Protože ve Spojeném království, Švédsku, Francii a Irsku byla v roce 2005 provedena přezkoumání poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen – po jejichž zveřejnění byly léčivé přípravky s fixní kombinací dávek (paracetamol + dextropropoxyfen) ve Spojeném království, Švédsku a Irsku staženy z trhu – je k dispozici velké množství nových důležitých informací o bezpečnosti.

Zejména obsáhlejší údaje o úmrtnosti na vnitrostátní úrovni z Francie, jmenovitě forenzní toxikologické výsledky, poskytly důkazy o významně vyšším počtu úmrtí spojených s užíváním přípravků obsahujících dextropropoxyfen, než bylo původně odhadováno.

Podobně také v Irsku v roce 2009 odhalila analýza dalších údajů od útvaru pro výzkum alkoholu a drog Úřadu pro výzkum ve zdravotnictví výrazné nedostatečné hlášení úmrtí spojených s přípravky obsahujícími dextropropoxyfen. Z této analýzy vyplynula patnáctkrát vyšší míra úmrtnosti, než bylo hlášeno dříve.

Výzkum ve Spojeném království také prokázal přínosy ze stažení dextropropoxyfenu z trhu – s jasným důkazem poklesu počtu úmrtí spojených s dextropropoxyfenem, avšak bez jakéhokoli vzestupu úmrtnosti na otravy jinými běžnými analgetiky.

Po přezkoumání všech těchto dostupných údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že různá čísla uváděná ve zdrojích údajů (spontánní hlášení, forenzní a toxikologická centra, národní statistiky úmrtnosti) ukazují na celkově významný počet úmrtí, u kterých je dextropropoxyfen přítomen v toxických koncentracích.

Na základě těchto dostupných zdrojů údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že ve spontánních hlášeních je počet hlášených úmrtí, která souvisejí s dextropropoxyfenem, značně podhodnocený. Výbor CHMP také usoudil, že údaje shromážděné z národních toxikologických center jsou za dané situace omezené, protože

dextropropoxyfen může způsobit smrt extrémně rychle (do jedné hodiny); zemře-li pacient dříve, než se dostane pod lékařský dohled, toxikologické centrum není pravděpodobně kontaktováno. Z toho důvodu pocházejí nejspolehlivější údaje z forenzních analýz a národních statistik úmrtnosti a úplný přehled smrtelných případů předávkování, které souvisejí s dextropropoxyfenem (samotným nebo v kombinaci s paracetamolem/kofeinem), potvrzuje hlavní obavu, že léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen jsou smrtelně toxické při běžných podmínkách použití kvůli jejich úzkému terapeutickému indexu.

Opatření k minimalizaci rizik

Opatření k minimalizaci rizik navržená držiteli rozhodnutí o registraci zahrnovala omezení použití přípravku (tj. změny v souhrnu údajů o přípravku, které by omezily skupinu osob užívající přípravek; zmenšení velikosti balení), upravení dávkování (např. omezení dávkování u starších osob) a zavedení dalších bezpečnostních upozornění (např. o souběžném užívání přípravku s alkoholem, závislosti a toleranci, kombinaci s dalšími centrálně působícími analgetiky a předávkování u dětí).

Nebyla však zvážena potřeba národních údajů o úmrtnosti, a zejména forenzně patologických údajů, aby se zabezpečilo, že všechna opatření k minimalizaci rizik jsou účinná: kvůli nedostatečnému hlášení závažných nežádoucích účinků včetně úmrtí není možné k hodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizik použít rutinně shromažďované (spontánní) údaje. V některých členských státech bylo navíc složité i časově náročné shromáždit příslušné údaje pro účely předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 a sledovat účinnost činností k minimalizaci rizik by bylo v těchto státech nepraktické a ve střednědobém hledisku neproveditelné.

Kromě důraznějších upozornění a rozšíření kontraindikací, které navrhlo několik držitelů rozhodnutí o registraci, všechny ostatní navrhované změny v souhrnech údajů o přípravku a příbalových informacích – například změny související s indikacemi – odrážely již existující rozdíly v Evropě a často nebyly vnitřně konzistentní: například návrh, aby byla chronická bolest explicitně kontraindikována, přičemž v kontextu souhrnu údajů o přípravku je také stanoveno, že opakované předepisování přípravku by „nemělo přesáhnout dobu tří měsíců“.

Jedno možné opatření k minimalizaci rizik, menší velikost balení (např. pouze 10 tablet), pravděpodobně nebude mít významný přínos, co se týče minimalizace rizik, protože smrtelná dávka (zejména při požití s alkoholem) je méně než 10 tablet. Menší velikost balení navíc pravděpodobně nebude znamenat, že pacienti budou mít doma menší zásoby, když mohou v případě léčby chronické bolesti dostat najednou zásobu léku na celý měsíc.

Podobně ani návrhy omezit zásobu léku vydaného na základě jednotlivého předpisu na dobu maximálně 15 dní či jednoho měsíce, po které je potřeba přehodnocení léčby předepisujícím lékařem, pravděpodobně nebudou mít žádný přínos pro minimalizaci rizik, jelikož pacient bude mít nadále přístup k množství přípravku výrazně převyšujícímu smrtelnou dávku.

Poměr přínosů a rizik

Z dostupných údajů vyplynula pouze omezená účinnost léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při symptomatické léčbě bolesti. Zatímco někteří pacienti považují tyto přípravky při zvládání bolesti za užitečné, výsledky klinických studií neposkytly důkaz, že by dextropropoxyfen samotný nebo v kombinaci s paracetamolem byl účinnější než normální terapeutické dávky jednoduchých analgetik. Vzhledem k tomu, že scházejí údaje o dlouhodobé účinnosti, nebylo dále možné učinit žádné definitivní závěry o účinnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při dlouhodobé léčbě.

Ačkoliv spontánní hlášení naznačovala, že bezpečnostní signál týkající se předávkování není významný, jiné kompletnější údaje, zejména údaje z forenzních center a národních statistik úmrtnosti, potvrdily, že riziko náhodného předávkování se smrtelnými následky za běžných podmínek použití, které souvisí s léčivými přípravky obsahujícími dextropropoxyfen, je hlavní obavou, zejména kvůli nízkému terapeutickému indexu těchto přípravků a vysoké úmrtnosti. Různá čísla uváděná v dostupných zdrojích údajů (spontánní hlášení, forenzní a toxikologická centra, národní statistiky úmrtnosti) prokázala celkově významný počet úmrtí, u kterých je dextropropoxyfen přítomen v toxických koncentracích. Značný podíl případů předávkování se smrtelnými následky tvoří náhodná předávkování – objevují se při běžných podmínkách použití při schválené indikaci bolesti – a dopad na veřejné zdraví v souvislosti pouze s těmito případy je významný.
Vzhledem ke složitému kontextu, v jakém se případy smrtelného předávkování objevily při běžných podmínkách použití, a vzhledem k úzkému terapeutickému indexu a možnému rychlému úmrtí, byl výbor CHMP toho názoru, že výše zmíněné činnosti navrhované k minimalizaci rizik, tj. zúžení indikací, zmenšení velikosti balení a/nebo zavedení dalších bezpečnostních upozornění a kontraindikací (včetně těch nad rámec informací o přípravku) by nedokázaly snížit rizika na přijatelnou úroveň.

Vzhledem k omezené účinnosti a ke značnému riziku předávkování se smrtelnými následky (zejména náhodných předávkování) byl výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen je nepříznivý. Výbor CHMP proto doporučil stáhnout všechna rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen.

Skupina držitelů rozhodnutí o registraci vyjádřila se stanoviskem doporučujícím stažení rozhodnutí o registraci nesouhlas a požádala o přezkoumání stanoviska.

Výbor CHMP zvážil podrobné podklady pro přezkoumání, které předložila skupina držitelů rozhodnutí o registraci jednak v písemné podobě a jednak formou ústního vysvětlení, a zároveň usoudil, že struktura navrhované klinické studie, která by prokázala, že kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu je účinnější než samotný paracetamol, je špatná, a dokonce ani dobře navržená studie nezmění poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen vzhledem k úzkému terapeutickému indexu.

Výbor CHMP proto dospěl většinou hlasů k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen je nepříznivý a že jeho stanovisko ze dne 25. června 2009 by nemělo být upravováno pro léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen podávané perorálně/rektálně a doporučil stažení rozhodnutí o registraci, které má být provedeno do 15 měsíců od rozhodnutí Komise, aby bylo možno převést pacienty na bezpečnější alternativy léčby vzhledem k širokému klinickému používání léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen a k vysoké expozici pacientů v některých členských státech.

ZDŮVODNĚNÍ STAŽENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen,

- výbor vyhodnotil důvody pro přezkoumání předložené dne 15. července 2009 skupinou držitelů rozhodnutí o registraci, informace předložené skupinou držitelů rozhodnutí o registraci v rámci ústního vysvětlení dne 20. října 2009 a vědecké diskuze v rámci výboru,

- výbor dospěl k názoru, že léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen prokázaly pouze omezenou účinnost při symptomatické léčbě bolesti,

- výbor byl také toho názoru, že bylo hlášeno značné množství úmrtí, u kterých byl dextropropoxyfen přítomen v toxických koncentracích, což potvrzuje, že riziko náhodného předávkování se smrtelnými následky spojené s léčivými přípravky obsahujícími dextropropoxyfen a s jejich úzkým terapeutickým indexem je znepokojivé,

- s ohledem na dostupné údaje dospěl výbor k závěru, že riziko náhodného předávkování se smrtelnými následky spojené s užíváním léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při symptomatické léčbě bolesti převažuje nad omezenými přínosy. Výbor byl navíc toho názoru, že činnosti navržené k minimalizaci rizik nejsou schopny snížit rizika na přijatelnou úroveň.

Po zvážení záležitosti, jak je uvedeno v přiložené zprávě hodnotící postup předložení záležitosti k přezkoumání, doporučil výbor CHMP stáhnout všechna rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky podávané perorálně/rektálně, které jsou uvedeny v příloze I. Stažení má být provedeno do 15 měsíců od rozhodnutí Komise, zejména aby bylo možno převést pacienty na bezpečnější alternativy léčby vzhledem k širokému klinickému používání léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen a k vysoké expozici pacientů v některých členských státech.