

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</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 anvendelse
Cypern	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Cypern	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Suppositorie	Rektal anvendelse
Frankrig	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	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 anvendelse
Frankrig	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	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 anvendelse
Frankrig	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	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 anvendelse
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	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 anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Actavis France Centre d' Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Actavis France Centre d' Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene / Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	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 anvendelse
Frankrig	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene /Paracetamol/Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	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	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	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	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	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	Tablet	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene / Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsel	Oral anvendelse
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablet	Oral anvendelse
Norge	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Coated tablet	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapsel	Oral anvendelse
Danmark	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Finland	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapsel, hård	Oral anvendelse
Frankrig	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablet	Oral anvendelse

Lægemidler indeholdende dextropropoxyfen med markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke/ dextropropoxyfen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Luxembourg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapsel	Oral anvendelse
Holland	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Kapsel med modificeret udløsning	Oral anvendelse
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 anvendelse
Sverige	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kapsel, hård	Oral anvendelse
Sverige	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablet	Oral anvendelse
Sverige	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE DEXTROPROPOXYFEN (se bilag I)

Lægemedler indeholdende dextropropoxyfen (som enkeltkomponent eller i kombination med paracetamol eller paracetamol/koffein) anvendes til symptomatisk behandling af smerter og er på nuværende tidspunkt godkendt i flere medlemsstater. Fra medlemsstat til medlemsstat veksler de godkendte indikationer mellem "moderate til stærke smerter", "milde til moderate smerter" og "akutte og kroniske smerter af forskellig oprindelse".

På baggrund af dokumentation for skader fra rapporter om fatale overdoser, divergerende sikkerhedsundersøgelser og tidligere indgriben fra myndighedernes side i flere medlemsstater indledte Europa-Kommissionen en indbringelsesprocedure under artikel 31, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for at håndtere dette problem i forhold til folkesundheden for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen og paracetamol, og henviste derfor sagen til CHMP den 30. november 2007.

Efter at have overvejet CHMP's vigtigste betænkeligheder omkring dextropropoxyfens toksicitet set i lyset af dets snævre terapeutiske indeks og dets bivirkninger i hjerte og luftveje samt de manglende oplysninger i forhold til brugen af enkeltkomponentlægemidler indeholdende dextropropoxyfen besluttede Europa-Kommissionen den 31. marts 2009 at udvide formålet med indbringelsen af sagen til også at omfatte godkendte lægemidler, der kun indeholder dextropropoxyfen.

CHMP vurderede de oplysninger, der var blevet indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelsen som svar på de ovennævnte betænkeligheder, samt de tilgængelige data fra medlemsstaterne omkring forgiftninger, hvor dextropropoxyfen indgik, og undersøgelser af mistænkelige dødsfald i de pågældende lande.

Virkning

De tilgængelige data om effekt er begrænsede grundet metodologiske mangler, såsom manglende beregning af prøvestørrelsen i størstedelen af de dobbeltblindede undersøgelser af akutte smerter og manglende data om den langsigtede effekt til at understøtte anvendelsen af den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol som længevarende behandling.

Selv om de tilgængelige meta-analyser hovedsageligt omfattede enkelt dosisundersøgelser, gav disse data alligevel yderligere indsigt i effekten af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen. For en enkelt dosis dextropropoxyfen 65 mg mod postoperative smerter var det påkrævede antal til gavnlig behandling med minimum 50 % smertelindring 7,7 (95 % konfidensinterval 4,6 til 22) sammenlignet med placebo over 4-6 timer. Det vil sige, at én ud af otte forsøgspersoner med moderate til stærke smerter oplevede mindst 50 % smertelindring med dextropropoxyfen 65 mg, hvilket de ikke ville have gjort med placebo. For den tilsvarende dosis dextropropoxyfen i kombination med paracetamol 650 mg var det påkrævede antal til gavnlig behandling 4,4 (3,5 til 5,6) sammenlignet med placebo, hvilket angiver, at der er tale om en højere effekt.

Til akutte smerter var den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol tilsyneladende et effektivt smertestillende lægemiddel. Dette er forventeligt, da paracetamol alene er et effektivt smertestillende lægemiddel. Der foreligger dog ikke tilstrækkelig dokumentation fra kliniske forsøg for, at effekten af kombinationen af dextropropoxyfen og paracetamol skulle være højere end ved normale terapeutiske doser af paracetamol. I de undersøgelser, der påviser en højere effekt end ved paracetamol alene, er der anvendt doser af paracetamol, der er mindre end ved normal terapeutisk behandling.

Ibuprofen har også vist sig at være mere effektivt som enkeltdosis til behandling af postoperative smerter, og tramadol har samme effekt under disse forhold.

Mod kroniske smerter har andre kombinationer af paracetamol og et opioidanalgetikum (såsom en fastdosiskombination af paracetamol og kodeinfosfat) eller en kombination af et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) og et andet opioidanalgetikum end dextropropoxyfen vist sig at være mindst lige så effektiv som den faste kombination af dextropropoxyfen og paracetamol.

Sikkerhed

Den generelle sikkerhedsprofil for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er baseret på omfattende erfaring efter markedsføring (over 40 år).

De hyppigst rapporterede bivirkninger med dødelig udgang omfattede sygdomme i lever og galdeveje, hudsygdomme, almene sygdomme, sygdomme i blod- og lymfesystemet, sygdomme i nervesystemet, gastrointestinale sygdomme samt hjertesygdomme.

Den vigtigste sikkerhedsmæssige betænkeligheder i forbindelse med dextropropoxyfen er, at det har et meget snævert terapeutisk indeks under normale anvendelsesvilkår: Næst efter overdosis indtræder hjertearytmi (der ikke kan reverseres ved hjælp af naloxon) og opioidbivirkninger (såsom respirationsdepression) hurtigt og er ofte dødelige – der er evidens for, at dødsraten er højere end for eksempelvis tricykliske antidepressiver.

Det snævre terapeutiske indeks betyder, at en utilsigtet overdosis er en reel mulighed under normale anvendelsesvilkår, særlig for patienter, der samtidig får anden medicin, eller når det indtages med selv små mængder alkohol.

Siden der blev gennemført revurderinger af benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen i Det Forenede Kongerige, Sverige, Frankrig og Irland i 2005 – hvorefter fastdosiskombinationslægemidlet (paracetamol + dextropropoxyfen) blev trukket tilbage fra markedet i Det Forenede Kongerige, Sverige og Irland – er der fremkommet omfattende nye sikkerhedsoplysninger.

Navnlig har mere detaljerede mortalitetsdata på nationalt plan fra Frankrig, især retsmedicinske toksikologieresultater, givet evidens for et væsentligt højere antal dødsfald i forbindelse med anvendelse af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen end tidligere anslået.

I Irland viste analyser af supplerende data fra Alcohol and Drug Research Unit under Health Research Board i 2009 en betydelig underindberetning af dødsfald i tilknytning til lægemidler indeholdende dextropropoxyfen – hvilket tyder på dødsrater, der er 15 gange højere end tidligere indberettet.

Forskning i Det Forenede Kongerige viste ligeledes fordelene ved at trække dextropropoxyfen tilbage fra markedet – med klar dokumentation for et fald i antallet af dødsfald forbundet med dextropropoxyfen, men uden nogen stigning i dødeligheden fra forgiftning med andre almindelige analgetika.

Efter at have gennemgået alle tilgængelige data vurderede CHMP, at de forskellige tal, der fremgår af datakilderne (spontane rapporter, retsmedicinske centre, giftinformationscentraler, nationale dødsstatistikker), generelt viste et betydeligt antal af dødsfald, hvor dextropropoxyfen fandtes på toksisk niveau.

På baggrund af de tilgængelige datakilder var CHMP af den holdning, at de spontane rapporter i betydelig grad undervurderer antallet af rapporterede dødsfald, der kan sammenkædes med dextropropoxyfen.

CHMP mente desuden, at de data, der er indsamlet fra de nationale giftinformationscentraler, også har begrænsninger i denne situation, da dextropropoxyfen kan være dødbringende efter ekstremt kort tid (under en time). Hvis en patient dør, før denne kommer under medicinsk behandling, er det ikke sandsynligt, at giftinformationscentralerne kontaktes. Derfor stammer de mest pålidelige data fra retsmedicinske analyser og nationale dødsstatistikker, og en komplet gennemgang af de dødelige overdoser, der kan sammenkædes med dextropropoxyfen (alene og i kombination med paracetamol/koffein), understøttede den vigtigste betænkelighed ved den dødelige toksicitet ved lægemidler indeholdende dextropropoxyfen under normale anvendelsesbetingelser på grund af deres snævre terapeutiske indeks.

Foranstaltninger til risikominimering

De foranstaltninger til risikominimering, som indehaverne af markedsføringstilladelsen foreslog, omfattede begrænsning af anvendelsen af lægemidlet (dvs. ændring af produktresuméet for at begrænse populationen, reduktion af pakningernes størrelse), ændring af doseringen (f.eks. nedsættelse af doseringen til ældre) og tilføjelse af sikkerhedsadvarsler (f.eks. om samtidig indtagelse af alkohol, afhængighed og tolerance, kombination med andre centralt virkende analgetika og overdosis hos børn).

Behovet for nationale mortalitetsdata blev dog ikke overvejet, særlig retsmedicinske patologidata, for at sikre, at alle foranstaltninger til risikominimering fungerer. Det er ikke muligt at anvende rutinemæssigt indsamlede (spontane) data til at vurdere effektiviteten af foranstaltninger til risikominimering på grund af den betydelige underrapportering af endog alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald. Desuden havde det i nogle medlemsstater været både vanskeligt og tidskrævende at sammenfatte de relevante data til brug ved indbringelsen i henhold til artikel 31, og det ville være upraktisk og på mellemlang sigt umuligt at overvåge effektiviteten af foranstaltninger til risikominimering i disse lande.

Ud over de kraftigere advarsler og mere omfattende kontraindikationer foreslået af adskillige indehavere af markedsføringstilladelse afspejlede de øvrige forslag til ændringer i produktresuméer og indlægssedler – f.eks. i relation til indikationen – de eksisterende variationer i Europa og var ofte ikke indbyrdes konsekvente, f.eks. forslaget om, at kroniske smerter udtrykkeligt skulle kontraindiceres, i et produktresumé indeholdende instruktioner vedrørende gentagne recepter "der ikke bør overstige tre måneder".

En mulig foranstaltning til risikominimering, en reduceret pakningsstørrelse (f.eks. til kun 10 tabletter) vil sandsynligvis ikke have nogen betydning for risikominimering, da den dødelige dosis (særlig ved indtagelse sammen med alkohol) er under 10 tabletter. Desuden er det usandsynligt, at en mindre pakningsstørrelse ville resultere i mindre medicinlagre i hjemmet, da der meget vel kan udskrives en måneds forbrug på en gang til en patient, der behandles for kroniske smerter.

Forslag om at begrænse hver enkelt recept til højst 15 dage eller en måned, før den, der har udskrevet recepten, skal revidere den, vil sandsynligvis ikke få nogen betydning for risikominimeringen. Patienten vil stadig have adgang til en meget stor mængde, der overstiger den dødelige dosis.

Benefit/risk-forholdet

De tilgængelige data viste kun en begrænset effekt af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen til symptomatisk behandling af smerter. Nogle patienter oplever, at disse lægemidler er effektive til smertebehandling, men resultater fra kliniske undersøgelser giver ikke dokumentation for højere effekt af dextropropoxyfen alene eller i kombination med paracetamol sammenlignet med normale terapeutiske doser af simple smertestillende lægemidler. Manglen på data om den langsigtede effekt gjorde det desuden

umuligt at træffe endegyldige konklusioner om effekten af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen som langtidsbehandling.

Selv om spontane rapporter antydede, at sikkerhedsrisikoen i forbindelse med overdosering ikke var signifikant, bekræftede andre mere udførlige data, især fra retsmedicinske centre og nationale dødsstatistikker, at risikoen for en utilsigtet dødelig overdosering under normale anvendelsesbetingelser, der kan sammenkædes med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, er et stort problem, hovedsageligt på grund af deres snævre terapeutiske indeks og høje dødsrate. De forskellige tal, der fremgår af datakilderne (spontane rapporter, retsmedicinske centre, giftinformationscentraler, nationale dødsstatistikker), viste generelt et betydeligt antal dødsfald, hvor dextropropoxyfen fandtes på toksisk niveau. En stor del af de dødelige overdoser er utilsigtede – og optræder under normale anvendelsesbetingelser ved den godkendte indikation smerte – og der er en betydelig indvirkning på folkesundheden alene i tilknytning til disse sager.

Set i lyset af den komplekse sammenhæng, hvorunder de dødelige overdoseringer under normale anvendelsesbetingelser fandt sted, samt det snævre terapeutiske indeks og risikoen for hurtig død, mente CHMP ikke, at de ovenfor foreslåede tiltag for at minimere risikoen, såsom begrænsning af indikationen, reduktion af pakningernes størrelse og/eller flere sikkerhedsadvarsler og kontraindikationer (ud over dem, der findes i produktinformationen), ville nedbringe risikoen til et acceptabelt niveau.

På baggrund af den begrænsede effekt og den signifikante risiko for dødelig overdosering (særlig utilsigtet overdosering) mente CHMP, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen var negativt. CHMP anbefalede derfor tilbagekaldelse af alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen.

En gruppe af indehaverne af markedsføringstilladelse var uenige i udtalelsen, hvori det blev anbefalet at tilbagekalde markedsføringstilladelse, og anmodede om en revurdering af udtalelsen.

Efter en gennemgang af den detaljerede skriftlige begrundelse for revurdering og den mundtlige redegørelse fra gruppen af indehavere af markedsføringstilladelse fandt CHMP, at udformningen af den foreslåede kliniske undersøgelse til påvisning af, at kombinationen af dextropropoxyfen og paracetamol havde bedre virkning end paracetamol alene, var fejlbehæftet, og at selv en veludvalgt undersøgelse ikke ville ændre benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen i lyset af det snævre terapeutiske indeks.

CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen er negativt, og at dets udtalelse af 25. juni 2009 ikke skulle revideres for orale/rektale lægemidler indeholdende dextropropoxyfen, og anbefalede en tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse, som skal gælde i en periode på 15 måneder fra Kommissionens beslutning for at gøre det muligt for patienter at skifte til sikrere alternativer, navnlig i betragtning af den udbredte kliniske anvendelse af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen og den store patienteksponering i visse medlemsstater.

BEGRUNDELSER FOR TILBAGETRÆKNING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende dextropropoxyfen.

- Udvalget bedømte begrundelserne for revurdering, som blev fremlagt af en gruppe af indehaverne af markedsføringstilladelse den 15. juli 2009, oplysningerne fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse i forbindelse med de mundtlige redegørelser den 20. oktober 2009 og de faglige drøftelser i udvalget.

- Udvalget vurderede, at lægemidler indeholdende dextropropoxyfen kun havde begrænset effekt ved symptomatisk behandling af smerter.

- Udvalget var desuden af den opfattelse, at der er blevet rapporteret et betydeligt antal dødsfald, hvor dextropropoxyfen fandtes på toksisk niveau, hvilket bekræfter, at risikoen for en utilsigtet dødelig overdosering, der kan sammenkædes med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen samt deres snævre terapeutiske indeks, er et stort problem.

- Udvalget konkluderede på baggrund af de foreliggende data, at risikoen for en utilsigtet dødelig overdosering, der kan sammenkædes med lægemidler indeholdende dextropropoxyfen til symptomatisk behandling af smerter, overstiger de begrænsede fordele. Udvalget tog desuden i betragtning, at de foreslåede foranstaltninger til risikominimering ikke gør det muligt at nedbringe risiciene til et acceptabelt niveau.

CHMP anbefaler, efter at have overvejet sagen, som den fremstår i den vedlagte vurderingsrapport, tilbagekaldelse af alle markedsføringstilladelser for alle orale/rektale lægemidler, der henvises til i bilag I, som skal gælde i en periode på 15 måneder efter Kommissionens beslutning, så patienterne får mulighed for at skifte til mere sikre alternativer, set i lyset af den udbredte brug af lægemidler indeholdende dextropropoxyfen og den store patienteksponering i visse medlemsstater.