

## **LISA I**

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,  
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

**Dekstropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<b><u>Liikmesriik</u></b>	<b><u>Müügiloa hoidja</u></b>	<b><u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u></b>	<b><u>Tugevus/ dekstropoksüfeen / parasetamool / kofeiin</u></b>	<b><u>Ravimvorm</u></b>	<b><u>Manustamisviis</u></b>
Belgia	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Küpros	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Küpros	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Küpros	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Küpros	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

**Dekstropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<b><u>Liikmesriik</u></b>	<b><u>Müügiloa hoidja</u></b>	<b><u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u></b>	<b><u>Tugevus/ dekstropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u></b>	<b><u>Ravimvorm</u></b>	<b><u>Manustamisviis</u></b>
Prantsusmaa	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Rektaalsuposiit	Rektaalne
Prantsusmaa	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

**Dekstropropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

**Dekstropopoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropopoksüfeen / parasetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne

**Dekstropopoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropopoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Prantsusmaa	Actavis France Centre d' Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	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	Kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne

**Dekstropopoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<b><u>Liikmesriik</u></b>	<b><u>Müügiloa hoidja</u></b>	<b><u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u></b>	<b><u>Tugevus/ dekstropopoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u></b>	<b><u>Ravimvorm</u></b>	<b><u>Manustamisviis</u></b>
Prantsusmaa	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	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	Suukaudne
Prantsusmaa	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne

**Dekstropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<b><u>Liikmesriik</u></b>	<b><u>Müügiloa hoidja</u></b>	<b><u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u></b>	<b><u>Tugevus/ dekstropoksüfeen / parasetamool / kofeiin</u></b>	<b><u>Ravimvorm</u></b>	<b><u>Manustamisviis</u></b>
Prantsusmaa	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	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	Suukaudne
Prantsusmaa	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	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablett	Suukaudne



**Dekstropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Luksemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsel	Suukaudne
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablett	Suukaudne
Norra	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablett	Suukaudne
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Kaetud tablett	Suukaudne

**Dekstropropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel	Suukaudne
Taani	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Taani	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel	Suukaudne
Taani	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Soome	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Soome	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel	Suukaudne
Prantsusmaa	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablett	Suukaudne

**Dekstropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Luksemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav kapsel	Suukaudne
Holland	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nederlands	Depronol	150 mg	Toimeainet modifitseeritult vabastav kapsel	Suukaudne
Hispaania	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel	Suukaudne
Rootsi	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rootsi	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kõvakapsel	Suukaudne
Rootsi	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablett	Suukaudne
Rootsi	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablett	Suukaudne

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TAGASIVÕTMISE ALUSED**

## **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED**

### **DEKSTROPROPOKSÜFEENI SISALDAVATE RAVIMITE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE**

Dekstropropoksüfeeni (kas ainsa komponendina või koos paratsetamooli või paratsetamooli/kofeiini kombinatsiooniga) sisaldavaid ravimeid kasutatakse valu sümptomaatiliseks raviks ning neil on praegu mitmes liikmesriigis müügiluba. Eri liikmesriikides on heakskiidetud näidustused märgatavalt erinevad: „mõõdukas kuni tugev valu”, „nõrk kuni mõõdukas valu” ning „mitmesuguste põhjustega äge ja krooniline valu”.

Arvestades surmava üleannustamise teadetest saadud andmeid kahjulikkuse kohta, ohutusaruannetes sisalduvaid lahknevusi ja mitmes liikmesriigis varem võetud regulatiivseid meetmeid, alustas Euroopa Komisjon selle dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli sisaldavaid ravimeid käsitleva rahvatervise küsimuse läbi vaatamist muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 lõike 2 kohase esildismenetluse korras ning tegi seetõttu 30. novembril 2007 inimravimite komiteele esildise.

Olles kaalunud inimravimite komitee tõstatatud dekstropropoksüfeeni toksilisuse probleemi ning võttes arvesse toimeaine väikest terapeutilist indeksit ja kahjulikku mõju kardiorespiratoorsüsteemile, samuti teabe puudumist dekstropropoksüfeeni ainsa komponendina sisaldavate ravimite kasutamise kohta, nõustus Euroopa Komisjon 31. märtsil 2009 laiendama esildise ulatust nii, et see hõlmaks ka üksnes dekstropropoksüfeeni sisaldavaid müügioloaga ravimeid.

Inimravimite komitee vaatas läbi andmed, mille müügilubade hoidjad esitasid vastuseks ülalnimetatud probleemidele, ning samuti liikmesriikidest saadud andmed dekstropropoksüfeeniga seotud ravimimürgistuste ja kahtlaste surmajuhtumite uurimise kohta nendes riikides.

#### **Efektiivsus**

Olemasolevad efektiivsuse andmed on piiratud metodoloogiliste puuduste tõttu, näiteks enamikus topelpimedates ägeda valu uuringutes puuduvad valimi suuruse arvutused ning puuduvad pikaajalise efektiivsuse andmed, mis toetaksid fikseeritud kombinatsioonis manustatava dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli kasutamist pikaajalises ravis.

Kuigi olemasolevad metaanalüüsid hõlmasid peamiselt ühe annuse uuringuid, võimaldasid need saada põhjalikumat teavet ka dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsuse kohta. Operatsioonijärgse valu raviks kasutatud dekstropropoksüfeeni ühe 65 mg annuse korral oli platseeboga võrreldes ravitoime avaldumist iseloomustav patsientide arv 7,7, kellel valu vähenes 4–6 tunni jooksul vähemalt 50% võrra (95% usaldusvahemik: 4,6–22). See suurus tähendab, et ühel kaheksast mõõduka kuni tugeva valuga patsiendil leevenes valu 65 mg dekstropropoksüfeeni manustamisel vähemalt 50%, kuid platseebo korral sel määral mitte. Samaväärse dekstropropoksüfeeni annuse kasutamisel kombineerituna 650 mg paratsetamooliga oli platseeboga võrreldes ravitoime avaldumist iseloomustav patsientide arv 4,4 (95% usaldusvahemik: 3,5–5,6), mis näitab suuremat efektiivsust.

Ägeda valu korral osutus dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli fikseeritud kombinatsioon efektiivseks valuvaigistiks, mis oli ootuspärane, sest paratsetamool on ise efektiivne valuvaigisti. Kliinilistes uuringutes ei ole aga saadud selgeid tõendeid, et dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli kombinatsioon oleks efektiivsem kui ainult paratsetamooli tavalised terapeutilised annused – ainult paratsetamooli suuremale efektiivsusele viitavates uuringutes kasutati paratsetamooli subterapeutilisi annuseid. Tugeva

operatsioonijärgse valu leevendamisel on efektiivsemaks osutunud ka ühe annusena manustatud ibuprofeen; tramadool on nendes tingimustes sama efektiivne.

Kroonilise valu korral on muud paratsetamooli ja teatud opioidi kombinatsioonid (näiteks paratsetamooli ja kodeiinfosfaadi fikseeritud annuse kombinatsioon) või mittesteroidse põletikuvastase ravimi (NSAID) ja muu opioidi kui dekstropropoksüfeeni kombinatsioon osutunud vähemalt sama efektiivseks kui dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli fikseeritud kombinatsioon.

## **Ohutus**

Dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite üldine ohutusprofiil põhineb ulatuslikul turustamisjärgsel kogemusel (üle 40 aasta).

Kõige sagedamini teatatud surmavad kõrvalnähud hõlmasid hepatobiliaarseid häireid, nahahäireid, üldisi häireid, vere ja lümfisüsteemi häireid, närvisüsteemi häireid, gastrointestinaalseid häireid ja südamehäireid.

Samas on dekstropropoksüfeeni põhiliseks ohutusprobleemiks selle väga väike terapeutiline indeks, kui seda kasutatakse tavapärasel tingimustel: pärast üleannustamist tekivad kiiresti südame arütmiaid (mida ei saa pöörata naloksooniga) ja opioidide kõrvalnähud (nagu respiratoorne depressioon), mis lõpevad sageli surmaga – on andmeid, et surmajuhtude sagedus on suurem kui näiteks tritsükliliste antidepressantide korral.

Väike terapeutiline indeks tähendab, et juhuslik üleannustamine on realselt võimalik, kui ravimit kasutatakse tavapärasel tingimustel, eelkõige patsientide korral, kes kasutavad samal ajal ka teatud muid ravimeid või tarvivad samal ajal isegi väikese koguse alkoholi.

Alates sellest, kui 2005. aastal toimus Ühendkuningriigis, Rootsis, Prantsusmaal ja Iirimaal dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhte analüüs – millele järgnes fikseeritud annustega preparaatide (paratsetamool + dekstropropoksüfeen) kõrvaldamine Ühendkuningriigi, Rootsi ja Iirimaa turult –, on teatavaks saanud märkimisväärses koguses uut olulist ohutusteavet.

Eelkõige andsid ülevaatlikumad suremuse andmed, mis pärinevad riiklikul tasemel Prantsusmaalt, nimelt kohtutoksikoloogilised tulemused, tõendeid märkimisväärselt suurema hulga dekstropropoksüfeeni sisaldavate preparaatide kasutamiseiga seotud surmajuhtumite kohta, kui oli hinnatud seni.

Samamoodi näitas 2009. aastal Iiri terviseuuringute nõukogu alkoholi ja ravimite uurimise üksuse korraldatud täiendavate andmete analüüs märkimisväärselt väiksema hulga andmete esitamist surmajuhtumite kohta, mis olid seotud dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimitega – viidates viisteist korda suuremale suremusele, kui oli teatatud seni.

Ka Ühendkuningriigis korraldatud uuringud näitasid dekstropropoksüfeeni turult eemaldamise kasulikkust – koos selgete tõenditega dekstropropoksüfeeniga seotud surmajuhtumite arvu vähenemise kohta, kuid ilma teiste tavaliste analgeetikumide mürgistustest tingitud suremuse suurenemiseta.

Olles läbi vaadanud kõik kättesaadavad andmed, leidis inimravimite komitee, et andmeallikatelt (spontaansed teated, kohtueksperitiisikeskused, mürgistusteabekeskused, riiklik suremusstatistika) saadud andmed näitavad üldiselt märkimisväärselt suurt surmajuhtumite arvu, mille korral on tuvastatud dekstropropoksüfeeni toksilised kogused.

Kättesaadavate andmeallikate põhjal jõudis inimravimite komitee arvamusele, et spontaansetes teadetes alahinnati märkimisväärselt dekstropropoksüfeeniga seotud teatatud surmajuhtumite arvu. Komitee kaalus asjaolu, et selles kontekstis on ka riiklikest mürgistusteabekeskustest saadud andmed piiratud väärtusega, sest dekstropropoksüfeen võib põhjustada surma äärmiselt kiiresti (vähem kui tunniga); kui patsient sureb enne arstiabi saabumist, siis on tõenäoline, et mürgistusteabekeskuse poole ei pöördata. Sel põhjusel on kõige usaldusväärsemad kohtuekspertiisianalüüsid ja riiklikus suremusstatistikas sisalduvad andmed ning täielik ülevaade dekstropropoksüfeeniga (nii ainsa toimeainena kui ka koos paratsetamooli/kofeiiniga) seotud surmavatest üleannustustest süvendasid ettevaatlikkust dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite surmava toksilisuse ja väikese terapeutilise indeksi osas nende kasutamisel tavapärastes annustes.

### **Riski minimeerimise meetmed**

Müügiloa hoidjate poolt väljapakutud riskiminimeerimismeetmed olid muu hulgas ravimi kasutamise piiramine (st muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes, et piirata sihtpopulatsiooni; pakendi suuruse vähendamine), annustamise muutmine (nt annuste vähendamine eakatel) ja täiendavate erihoiatuste lisamine (nt alkoholi samaaegse tarvitamise kohta, sõltuvuse ja taluvuse kohta, kombineerimise kohta teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate analgeetikumidega ning üleannustamise kohta lastel).

Samas ei pööratud tähelepanu vajadusele riiklike suremusandmete järele ja konkreetsemalt kohtupatoloogia andmete järele, millega saaks kontrollida, et riskiminimeerimismeetmed toimivad: rutiinselt kogutavaid (spontaanseid) andmete alusel ei saa riskiminimeerimismeetmete efektiivsust hinnata, sest ka rasketest kõrvalnähtudest, sh surmast ei teatata alati. Peale selle on mõnes liikmesriigis artikli 31 esildismenetluse jaoks oluliste andmete kogumine raske ning ka aeganõudev ja nendes riikides ei oleks riskiminimeerimismeetmete efektiivsuse jälgimine praktiline ega keskmises perspektiivis isegi teostatav.

Peale rangemate hoiatuste ja ulatuslikumate vastunäidustuste, mida pakkusid välja mitu müügiloa hoidjat, kajastasid teised ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused – nt seoses näidustusega – olemasolevat varieeruvust Euroopas. Need ei olnud sageli järjekindlad ka sama dokumendi piires: näiteks võidi teha ravimi omaduste kokkuvõtte jaoks ettepanek, et krooniline valu peab olema selge sõnaga vastunäidustatud, kuid samas sätestati ravimi korduva määramise kohta, et ravimi määramise kestus „ei tohi ületada kolme kuud“.

Üheks võimalikuks riski minimeerimise meetmeks oli pakendi suuruse vähendamine (nt ainult 10 tabletti), kuid sellel ei ole riski minimeerimise seisukohalt tõenäoliselt märkimisväärset kasulikkust mõju, sest surmav annus (eelkõige samaaegsel kasutamisel koos alkoholiga) on kogusel alla 10 tableti. Lisaks ei vähenda väiksem pakendi suurus tõenäoliselt ravimite varusid kodudes, sest kroonilise valuga patsiendile võidakse korraga väljastada ühe kuu varu.

Samas ei ole tõenäoline, et riski minimeerimise seisukohalt oleks kasulik mõju ka ettepanekul piirata iga retsepti kestust kuni 15 päevani või ühe kuuni: patsiendil säilib siiski juurdepääs ravimi märkimisväärselt suurele kogusele, mis ületab surmavat annust.

### **Kasulikkuse ja riski suhe**

Kättesaadavad andmed näitasid, et valu sümptomaatilises ravis oli dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsus piiratud. Kuigi mõne patsiendi arvates on nendest ravimitest valu leevendamisel kasu, ei kinnita kliiniliste uuringute tulemused lihtsate valuvaigistite tavaliste terapeutiliste annuste mõjuga võrreldes dekstropropoksüfeeni suuremat efektiivsust ei iseseisva ravimina ega ka kombinatsioonis

paratsetamooliga. Peale selle ei võimaldanud pikaajalise efektiivsuse andmete puudumine teha kindlaid järeldusi dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsuse kohta pikaajalises ravis.

Kuigi spontaansed teated viitasid, et üleannustamise mõju ohutusele ei ole märkimisväärne, kinnitasid muud täielikumad andmed, eelkõige kohtuekspertsikeskuste ja riikliku suremusstatistika andmed, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimitega seostatava juhusliku surmava üleannustamise risk ravimi kasutamisel tavapärastel tingimustel on raske probleem, peamiselt nende ravimite väikese terapeutilise indeksi ja suure letaalsuse tõttu. Kättesaadavatest andmeallikatest (spontaansed teated, kohtuekspertsikeskuste ja mürgistusteabekeskuste andmed, riiklik suremusstatistika) pärinevad andmed näitavad üldiselt märkimisväärselt suurt surmajuhtumite sagedust, mille korral on tuvastatud dekstropropoksüfeeni toksilises koguses. Märkimisväärne osa surmavatest üleannustamistest on juhuslikud – need tekivad ravimi kasutamisel tavapärastel tingimustel registreeritud näidustuse (valu) raviks – ja ainuüksi nende juhtude mõju rahvatervisele on märkimisväärne.

Võttes arvesse keerulist konteksti, milles surmavad üleannustamise juhtumid esinesid ravimi kasutamisel tavapärastel tingimustel, ning arvestades ravimite väikest terapeutilist indeksit ja võimalikku kiiret surma põhjustamist, jõudis inimravimite komitee arvamusele, et ülaltoodud riskide minimeerimiseks kavandatud meetmetega – näidustuse kitsendamine, pakendi suuruse vähendamine ja/või täiendavate ohutushoiatuste ning vastunäidustuste lisamine (sealhulgas need, mida ravimi teabeleht ei hõlma) – ei ole võimalik riske vastuvõetava tasemeni vähendada.

Ravimi vähese efektiivsuse ja surmava üleannustamise (eelkõige juhusliku üleannustamise) märkimisväärse riski tõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne. Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee kõik dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite müügiload tagasi võtta.

Mõni müügiloa hoidja ei nõustunud arvamusega, milles soovitati müügiload tagasi võtta, ja nad palusid aramus uuesti läbi vaadata.

Olles kaalunud kõiki müügiloa hoidjate kirjalike ja suuliste selgitustena esitatud andmeid, otsustas inimravimite komitee, et soovitatud kliinilise uuringu ülesehitus, mis tõendaks dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli kombinatsiooni suuremat efektiivsust võrreldes üksnes paratsetamooli manustamisega, oli puudulik ja isegi hea ülesehitusega kliiniline uuring ei muudaks dekstropropoksüfeeni kasulikkuse ja riski suhet selle väikese terapeutilise indeksi tõttu.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee enamushääletusega, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning 25. juuni 2009 tehtud otsust dekstropropoksüfeeni sisaldavate oraalsete/rektaalsete ravimite kohta ei pea üle vaatama, ning soovitas komisjoni otsusele järgneva 15 kuu jooksul müügiload tagasi võtta, et võimaldada patsientidel üle minna ohutumatele alternatiivravimitele, arvestades dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite ulatuslikku kliinilist kasutamist ja neid manustavate patsientide suurt arvu mõnes liikmesriigis.



## MÜÜGILUBADE TAGASIVÕTMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kohta;
- komitee hindas müügiloa taasläbivaatamise põhjendusi, mille 15. juulil 2009 oli esitanud rühm müügiloa hoidjaid, nende 20. oktoobril 2009 antud suulisi selgitusi ja komitees toimunud teaduslikku arutelu;
- komitee leidis, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsus valu sümptomaatilises ravis on piiratud;
- komitee leidis samuti, et on teatatud märkimisväärselt suurest arvust surmajuhtumitest, mille korral on tuvastatud toksilises koguses dekstropropoksüfeeni; see kinnitab, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimitega seotud juhusliku surmava üleannustamise risk ja ravimite väike terapeutiline indeks on raske probleem;
- komitee järeldas kättesaadavate andmete alusel, et juhusliku surmava üleannustamise risk, mida seostatakse dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasutamisega valu sümptomaatilises ravis, on suurem kui ravimite piiratud kasulikkus. Peale selle leidis komitee, et riskide minimeerimiseks kavandatud meetmetega ei ole võimalik riske vastuvõetava tasemeni vähendada.

Inimravimite komitee soovitas pärast esildise hindamisaruandes lisatud küsimuse kaalumist võtta tagasi I lisas nimetatud oraalsete/rektaalsete ravimite kõik müügiload komisjoni otsusele järgneva 15 kuu jooksul, et võimaldada patsientidel üle minna ohutumatele alternatiivravimitele, arvestades dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite ulatuslikku kliinilist kasutamist ja neid manustavate patsientide suurt arvu mõnes liikmesriigis.