

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekspropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kypros	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta
Kypros	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Peräpuikko	Rectal use
Ranska	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	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	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta

Dekstropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	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	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	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	Tabletti	Suun kautta
Ranska	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	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Ranska	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletti	Suun kautta
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapseli	Suun kautta
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta

Dekstropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletti	Suun kautta
Norja	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tabletti	Suun kautta
Portugali	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Tabletti, päällystetty	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekspropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Tanska	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapseli	Suun kautta
Tanska	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Ranska	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tabletti	Suun kautta

Dekstropropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Kreikka	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Depotkapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nederlands	Depronol	150 mg	Depotkapseli	Suun kautta
Espanja	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Depotkapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ruotsi	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

Dekstropoksifeeniä sisältävät lääkevalmisteet, joille on myönnetty myyntilupa Euroopan Unionissa

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus/ dekstropoksifeeni/ parasetamoli/ kofeiini</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tabletti	Suun kautta
Ruotsi	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tabletti	Suun kautta

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE DEKSTROPROPOKSIFEENIÄ SISÄLTÄVIÄ LÄÄKEVALMISTEITA (katso liite I)

Dekstropropoksifeeniä (yksinään tai yhdessä parasetamolin tai parasetamolin/kofeiinin kanssa) sisältäviä lääkevalmisteita käytetään kipuoireiden hoitoon, ja ne ovat tällä hetkellä sallittuja useissa jäsenvaltioissa. Hyväksytyt käyttöaiheet vaihtelevat jäsenvaltioiden välillä huomattavasti "kohtalaisesta vaikeaan kipuun", "lievästä kohtalaiseen kipuun" sekä "eri syistä aiheutuviin akuutteihin ja kroonisiin kipuihin".

Kuolemaan johtavista yliannostuksista, erilaisista turvallisuusarvioinneista ja useiden jäsenvaltioiden aiemmista sääntelytoimista saatujen tietojen perusteella Euroopan komissio pani vireille muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan 2 kohdan mukaisen menettelyn dekstropropoksifeeniä ja parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden aiheuttamasta kansanterveydellisestä ongelmasta ja siirsi näin ollen asian käsittelyn lääkevalmistekomitealle 30. marraskuuta 2007.

Tarkasteltuaan lääkevalmistekomitean merkittäviä huolenaiheita dekstropropoksifeenin toksisuudesta ja ottaen huomioon sen kapean terapeuttisen indeksin ja sen haitalliset vaikutukset sydämeen ja hengityselimiin sekä ainoastaan dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöä koskevien tietojen puuttumisen Euroopan komissio hyväksyi 31. maaliskuuta 2009 lausuntomenettelyn laajentamisen myös yksinomaan dekstropropoksifeeniä sisältäviin sallittuihin lääkevalmisteisiin.

Lääkevalmistekomitea tarkasteli myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja, joissa käsiteltiin edellä mainittuja huolenaiheita, sekä jäsenvaltioiden saatavilla olevia tietoja dekstropropoksifeeniin liittyvästä lääkemyrkytyksestä ja epäilyttävien kuolemantapausten tutkimisesta näissä jäsenvaltioissa.

Tehokkuus

Saatavilla olevat tehokkuustiedot eivät ole riittäviä, koska niissä on metodologisia puutteita, kuten näyttekoon laskennan puuttuminen valtaosassa kaksoissokkoutettuja akuuttia kipua koskevia tutkimuksia sekä sellaisten pitkän aikavälin tehokkuustietojen puuttuminen, jotka tukisivat pitkäaikaista hoitoa dekstropropoksifeenin ja parasetamolin kiinteällä yhdistelmällä.

Vaikka käytettävissä olevat meta-analyysit koskevat enimmäkseen kerta-annostutkimuksia, niistä saatiin lisää tietoa myös dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta. Kun 65 mg:n dekstropropoksifeeniannoksella hoidettiin leikkauksen jälkeistä kipua ja tavoitteena oli vähintään 50 prosentin kivunlievitys lumelääkkeeseen verrattuna 4–6 tunnin ajan, NNT-luvuksi saatiin 7,7 (95 %:n luottamusväli: 4,6–22). Tämä tarkoittaa, että joka kahdeksas kohtalaisesta tai vaikeasta kivusta kärsivästä potilaasta, jonka kipua 65 mg:n dekstropropoksifeeniannos lievensi vähintään 50 prosenttia, ei olisi saanut lievitystä kipuunsa lumelääkkeen avulla. Käytettäessä samaa dekstropropoksifeeniannosta yhdessä 650 mg:n parasetamoliannoksen kanssa NNT-luku oli 4,4 (3,5–5,6) lumelääkkeeseen verrattuna, mikä viittaa parempaan tehoon.

Akuutin kivun osalta hoito kiinteällä dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmällä näytti lievittävän kipua tehokkaasti. Tämä oli odotettavissa, sillä pelkkä parasetamoli on tehokas kipua lievittävä lääke. Kliinisissä kokeissa ei ole kuitenkaan saatu selkeitä todisteita siitä, että dekstropropoksifeenin ja parasetamolin yhdistelmähoito olisi tehokkaampaa kuin pelkän parasetamolin käyttö normaaliannoksilla. Kokeissa, joiden tiedot viittasivat yhdistelmähoidon olevan tehokkaampi kuin pelkkä parasetamoli, käytettiin hoitoannosta pienempiä parasetamoliannoksia. Ibuprofeenin on myös osoitettu olevan

tehokkaampi kerta-annoksena leikkauksen jälkeisen vaikean kivun hoidossa. Tramadoli on yhtä tehokas tässä käyttötarkoituksessa.

Kroonisen kivun osalta muiden parasetamoli- ja opioidiyhdistelmien (kuten kiinteäannoksisen parasetamoli- ja kodeiinifosfaattiyhdistelmän) ja tulehduskipulääkkeen (NSAID) ja opioidin (muun kuin dekstropropoksifeenin) yhdistelmien on osoitettu olevan vähintään yhtä tehokkaita kuin kiinteä dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmä.

Turvallisuus

Dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden yleinen turvallisuusprofiili perustuu laajaan markkinoille saattamisen jälkeiseen kokemukseen (yli 40 vuotta).

Kuolemaan johtaneisiin yleisimpiin haittavaikutuksiin liittyi maksa- ja sappihäiriöitä, ihon häiriöitä, yleisluontoisia häiriöitä, veren ja imunestejärjestelmän häiriöitä, hermoston häiriöitä, mahalaukkuun ja suoleen liittyviä häiriöitä sekä sydänhäiriöitä.

Merkittävin dekstropropoksifeenin käyttöön liittyvä huolenaihe on kuitenkin sen erittäin kapea terapeuttinen indeksi normaaleissa käyttöolosuhteissa: yliannostus aiheuttaa nopeasti rytmihäiriöitä (joihin naloksoni ei tehoa) ja opioidien haittavaikutuksia (kuten hengityslamaa), jotka usein johtavat kuolemaan. Todisteet osoittavat, että tapausten kuolleisuusosuus on suurempi kuin esimerkiksi trisyklisten masennuslääkkeiden osalta.

Kapea terapeuttinen indeksi tarkoittaa, että tahaton yliannostus on hyvin mahdollinen normaaleissa käyttöolosuhteissa ja erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muuta lääkitystä tai nauttivat pienenkin määrän alkoholia.

Kun dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta tarkasteltiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Ruotsissa, Ranskassa ja Irlannissa vuonna 2005 – minkä seurauksena kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (parasetamoli ja dekstropropoksifeeni) vedettiin pois markkinoilta Yhdistyneessä kuningaskunnassa, Ruotsissa ja Irlannissa – valmisteesta saatiin huomattava määrä uutta turvallisuustietoa.

Varsinkin entistä kattavammat, kansallisen tason kuolleisuustiedot Ranskasta ja erityisesti oikeustoksikologiset tulokset todistivat, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvien kuolemien määrä on huomattavasti suurempi kuin aiemmin on arvioitu.

Myös Irlannin terveystutkimuksen lautakunnan alkoholi- ja lääkevalmisteiden tutkimusyksikön vuonna 2009 tekemä lisätietojen analyysi paljasti, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden käytön aiheuttamista kuolemista tehtyjen ilmoitusten määrä on merkittävästi todellista kuolleisuutta alhaisempi. Analyysi viittaa siihen, että todellinen kuolleisuus on viisitoistakertainen aiemmin ilmoitettuun nähden.

Lisäksi Yhdistyneessä kuningaskunnassa tehty tutkimus osoitti, että dekstropropoksifeenin markkinoilta vetämisestä on etua. Dekstropropoksifeenin käyttöön liittyvien kuolemien määrä laski selkeästi, mutta muista yleisistä kipulääkkeistä johtuvien myrkytyskuolemien määrä ei noussut lainkaan.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen tarkastelun jälkeen lääkevalmistekomitea katsoi, että eri tietolähteiden (spontaanit ilmoitukset, oikeuslääketieteelliset ja myrkytyskeskukset, kansalliset kuolleisuustilastot) toisistaan poikkeavat luvut viittasivat kaiken kaikkiaan merkittävään määrään kuolemantapauksia, joissa dekstropropoksifeenin pitoisuus oli toksinen.

Käytettävissä olevien tietolähteiden perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että dekstropropoksifeeniin liittyvien kuolemantapausten määrä spontaanissa ilmoittamisessa oli merkittävästi todellista kuolleisuutta alhaisempi. Lääkevalmistekomitea katsoi myös, että kansallisista myrkytyskeskuksista kerätyt tiedot eivät ole kattavia, sillä dekstropropoksifeeni saattaa johtaa kuolemaan erittäin nopeasti (alle tunnissa). Jos potilas menehtyy ennen hoitoon pääsyä, on epätodennäköistä, että myrkytyskeskukseen otetaan yhteyttä. Näin ollen luotettavimmat tiedot saadaan oikeuslääketieteellisistä analyyseistä ja kansallisista kuolleisuustilastoista, ja dekstropropoksifeenin käyttöön (yksinään tai yhdessä parasetamolinkofeiinin kanssa) liittyvien kuolemaan johtaneiden yliannostusten perinpohjainen tarkastelu tuki päähuolenaihetta dekstropropoksifeeniä sisältävien valmisteiden kapean terapeuttisen indeksin aiheuttamasta kuolemaan johtavasta toksisuudesta normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Riskien pienentämiseen tähtäävät toimet

Myyntiluvan haltijat ehdottivat muun muassa seuraavia riskien pienentämiseen tähtääviä toimia: valmisteen käytön rajoittaminen (valmisteyhteenvedossa ilmoitetun potilasryhmän rajoittaminen ja pakkauskoon pienentäminen), annostuksen muuttaminen (esimerkiksi vanhusten annoksen pienentäminen) ja uusien turvallisuuteen liittyvien varoitusten lisääminen (esimerkiksi varoitus alkoholin samanaikaisesta käytöstä, riippuvuudesta ja sietokyvystä, muiden keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden samanaikaisesta käytöstä ja yliannostuksesta lapsilla).

Tarvetta kansallisista kuolleisuustiedoista ja erityisesti oikeuspatologisista tiedoista, joilla riskin pienentämiseen tähtäävien toimien tehokkuus voidaan varmistaa, ei kuitenkaan käsitelty. Näiden toimien tehokkuutta ei voida varmistaa rutiininomaisesti kerätyillä (spontaaneilla) tiedoilla, sillä vakavista haittavaikutuksista ja kuolemista tehtyjen ilmoitusten määrä on merkittävästi todellista kuolleisuutta alhaisempi. Lisäksi joissakin jäsenvaltioissa 31 artiklan mukaiseen menettelyyn tarvittavien tietojen kerääminen on ollut sekä vaikeaa että hidasta, joten riskien pienentämiseen tähtäävien toimien tehokkuuden valvominen olisi kyseisissä maissa epäkäytännöllistä ja mahdoton toteuttaa keskipitkällä aikavälillä.

Varoitusten vahvistamisen ja useiden myyntiluvan haltijoiden esittämien laajennettujen vasta-aiheiden lisäksi ehdotetut muutokset valmisteyhteenvedoon ja potilaalle annettaviin tietoihin esimerkiksi käyttöaiheen osalta kuvastavat Euroopan maiden välisiä eroja, ja sisäinen johdonmukaisuus puuttui usein. Esimerkkinä tästä on ehdotus, että krooninen kipu pitäisi nimenomaisesti ilmoittaa vasta-aiheeksi valmisteyhteenvedossa, jossa todetaan myös, ettei lääkkeen käytön tule ylittää kolmea kuukautta.

Yksi mahdollinen riskien pienentämiseen tähtäävä toimi eli pakkauskoon pienentäminen (10 tabletin pakkaukseen) ei todennäköisesti pienennä riskiä merkittävästi, sillä tappava annos (erityisesti alkoholin käytön yhteydessä) on alle kymmenen tablettia. Lisäksi pienennetty pakkauskoko ei todennäköisesti vähennä kotona säilytettävien lääkkeiden määrää, sillä kroonisesta kivusta kärsivälle potilaalle saatetaan hyvin antaa kuukauden annos kerralla.

Ehdotukset, että lääkemääräyksen pituus rajoitettaisiin enintään 15 vuorokauteen tai kuukauteen, jonka jälkeen lääkkeen määrääjän olisi arvioitava tilanne uudelleen, eivät todennäköisesti myöskään pienennä riskiä merkittävästi: potilaalla olisi joka tapauksessa saatavanaan merkittävän suuri määrä lääkevalmistetta ja kyseinen määrä ylittäisi tappavan annoksen.

Hyöty-riski-suhde

Saatavilla olevien tietojen perusteella dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden teho kipuoireiden hoidossa oli vain rajallinen. Vaikka toiset potilaat kokevat näiden valmisteiden auttavan kivunhallinnassa, kliinisten kokeiden tulokset eivät todista pelkän dekstropropoksifeenin tai yhdessä parasetamolin kanssa käytetyn dekstropropoksifeenin parempaa tehoa verrattuna tavanomaisina annoksia annettuihin yksinkertaisiin kipulääkkeisiin. Lisäksi pitkän aikavälin tehokkuustietojen puuttumisen vuoksi ei voitu tehdä lopullisia johtopäätöksiä dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta pitkäaikaisessa hoidossa.

Vaikka spontaanit ilmoitukset viittasivat siihen, että yliannostukseen liittyvät merkit valmisteen turvallisuudesta eivät olleet merkitseviä, muut kattavammat tiedot, etenkin oikeuslääketieteellisten keskustusten ja kansallisten kuolleisuustilastojen tiedot, vahvistivat, että tahattoman kuolemaan johtavan yliannostuksen riski, joka liittyy dekstropropoksifeeniä sisältäviin valmisteisiin normaaleissa käyttöolosuhteissa, on merkittävä huolenaihe pääasiassa valmisteiden kapean terapeuttisen indeksin ja havaittujen suurten kuolleisuuslukujen vuoksi. Saatavilla olevien tietolähteiden (spontaanit ilmoitukset, oikeuslääketieteelliset ja myrkytyskeskukset, kansalliset kuolleisuustilastot) erilaiset luvut viittasivat kaiken kaikkiaan merkittävään määrään kuolemantapauksia, joihin liittyy toksisia dekstropropoksifeenipitoisuuksia. Merkittävä osa kuolemaan johtaneista yliannostuksista on tahattomia – ne esiintyvät normaaleissa käyttöolosuhteissa, kun käyttöaiheena on myyntiluvan mukaisesti kipu – ja pelkästään näihin tapauksiin liittyy merkittävä kansanterveydellinen vaikutus.

Koska yliannostuksen normaaleissa käyttöolosuhteissa aiheuttamien kuolemantapausten asiayhteys oli monimutkainen ja koska terapeuttinen indeksi on kapea ja potilas saattaa menehtyä nopeasti, lääkevalmistekomitea katsoi, että edellä mainituilla ehdotetuilla riskien pienentämiseen tähtäävillä toimilla eli käyttöaihetta rajoittamalla, pakkauskojoja pienentämällä ja/tai turvallisuusvaroituksia ja vasta-aiheita (mukaan lukien vasta-aiheet, jotka eivät kuulu tuotetietojen piiriin) lisäämällä ei pystytä vähentämään riskejä hyväksyttävälle tasolle.

Lääkevalmistekomitea katsoi valmisteiden rajallisen tehokkuuden ja kuolemaan johtavan yliannostuksen (ja erityisesti tahattoman yliannostuksen) merkittävän riskin perusteella, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on kielteinen. Näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista.

Ryhmä myyntiluvan haltijoita oli eri mieltä lausunnosta, jossa suositeltiin myyntilupien peruuttamista, ja vaati lausunnon arvioimista uudelleen.

Tarkasteltuaan myyntiluvan haltijoiden ryhmän kirjallisesti ja suullisesti esittämiä uudelleenarvioinnin yksityiskohtaisia perusteluita lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotettu kliininen tutkimus, jossa pyritään osoittamaan dekstropropoksifeeni- ja parasetamoliyhdistelmähoidon parempi teho verrattuna pelkkään parasetamoliin, oli virheellisesti suunniteltu, eikä edes hyvin suunniteltu tutkimus muuttaisi dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhdetta kapean terapeuttisen indeksin vuoksi.

Lääkevalmistekomitean enemmistö oli siksi sitä mieltä, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riski-suhde on kielteinen ja että sen 25. kesäkuuta 2009 antama lausunto ei pitäisi tarkistaa suun kautta / rektaalaisesti annettavien dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Komitea suositteli, että myyntiluvat peruutettaisiin 15 kuukauden kuluessa komission päätöksestä, jotta potilaat ehtivät vaihtaa lääkityksen turvallisempiin vaihtoehtoihin ottaen erityisesti huomioon dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden laajan kliinisen käytön ja potilaiden laajan altistumisen sille joissakin jäsenvaltioissa.

PERUSTEET MYYNTILUPIEN PERUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea tutki muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti tehdyn lausuntopyynnön dekstropropoksifeeniä sisältävistä lääkevalmisteista
- lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden ryhmän 15. heinäkuuta 2009 esittämät uudelleenarvioinnin perusteet, myyntiluvan haltijoiden 20. lokakuuta 2009 suullisesti esittämät tiedot ja komitean tieteellisen keskustelun
- lääkevalmistekomitea katsoi, että dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden osalta voitiin osoittaa vain rajallinen tehokkuus kipuoireiden hoidossa
- lääkevalmistekomitea katsoi myös, että on ilmoitettu merkittävästä määrästä kuolemantapauksia, joissa dekstropropoksifeenin pitoisuus oli toksinen ja jotka vahvistavat, että kuolemaan johtavan tahattoman yliannostuksen riski, joka liittyy dekstropropoksifeeniä sisältäviin valmisteisiin ja niiden kapeaan terapeuttiseen indeksiin, on merkittävä huolenaihe
- komitea tuli saatavilla olevien tietojen perusteella siihen tulokseen, että kuolemaan johtavan tahattoman yliannostuksen riski, joka liittyy dekstropropoksifeeniä sisältävien valmisteiden käyttöön kipuoireiden hoidossa, on sen rajallista hyötyä merkittävämpi. Lisäksi komitea katsoi, että ehdotetuilla riskien pienentämiseen tähtäävillä toimilla ei pystytä vähentämään riskejä hyväksyttävälle tasolle

harkittuaan asiaa liitteenä olevan lausuntomenettelyn arviointiraportin mukaisesti lääkevalmistekomitea suositteli kaikkien liitteessä I mainittujen suun kautta / rektaalisesti annettavien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista 15 kuukauden kuluessa komission päätöksestä, jotta potilaat ehtivät vaihtaa lääkityksensä turvallisempiin vaihtoehtoihin ottaen huomioon etenkin dekstropropoksifeeniä sisältävien lääkevalmisteiden laajan kliinisen käytön ja potilaiden laajan altistumisen sille joissakin jäsenvaltioissa.