

## **I. MELLÉKLET**

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-  
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY  
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Belgium	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Ciprus	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Ciprus	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Ciprus	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Ciprus	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Végbélkúp	Rectalis alkalmazás
Franciaország	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	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	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	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	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás



**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Franciaország	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	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	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	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapszula	Oralis alkalmazás
Málta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Málta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Norvégia	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Portugália	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Bevont tableta	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmazó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Belgium	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Retard kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Dánia	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Dánia	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Filmtabletta	Oralis alkalmazás
Dánia	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Retard kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Dánia	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Finnország	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Finnország	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Retard kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Franciaország	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tabletta	Oralis alkalmazás

**Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifen tartalmzó gyógyszerek**

<b><u>Tagállam</u></b>	<b><u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Törzskönyvezett megnevezés</u></b>	<b><u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Alkalmazási mód</u></b>
Görögország	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Retard kapszula	Oralis alkalmazás
Hollandia	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Módosított hatóanyagleadású kapszula	Oralis alkalmazás
Spanyolország	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Retard kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Svédország	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Svédország	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Svédország	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás
Svédország	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tabletta	Oralis alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL ISMERTETETT TUDOMÁNYOS  
KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKLÁSOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK  
VISSZAVONÁSÁVAL KAPCSOLATBAN**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A DEXTROPROPOXIFENT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (lásd az I. mellékletet)

A dextropropoxifent tartalmazó gyógyszereket (egyetlen összetevőként, illetve paracetamollal vagy paracetamollal/koffeinnel kombinációban) a fájdalom tüneti kezelésére alkalmazzák, és ezek jelenleg számos tagállamban engedélyezettek. A tagállamokban az engedélyezett javallatok jelentősen eltérnek egymástól, ezek: „közepes mértékű/súlyos fájdalom”, „enyhe/közepes mértékű fájdalom” és „különböző eredetű akut és krónikus fájdalom”.

Az Európai Bizottság – a halálos túladagolásról szóló jelentések szerinti veszélyek bizonyítékai, valamint a számos tagállamban eltérő biztonságossági felülvizsgálatok és korábbi szabályozási intézkedések alapján – egy, a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikkének (2) bekezdése szerinti beterjesztést indított a dextropropoxifent és paracetamolt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó e közegészségügyi kérdés megoldása céljából, ezért az ügyet 2007. november 30-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalta.

Miután az Európai Bizottság mérlegelte a CHMP-nek a dextropropoxifen toxicitásával kapcsolatos komoly aggályait – figyelembe véve szűk terápiás indexét és a szív- és légzőrendszerre gyakorolt mellékhatásait, valamint az egy összetevőből álló, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatos információk hiányát – 2009. március 31-én megállapodott abban, hogy kibővítsék a beterjesztést a csak dextropropoxifent tartalmazó, engedélyezett gyógyszerekre is.

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, az előbbieken említett aggályok kezelésére vonatkozó adatokat, valamint a gyógyszermérgezéssel kapcsolatos, a dextropropoxifenre vonatkozó, tagállamokban rendelkezésre álló adatokat és a vonatkozó országokban a gyanút keltő halálesetek kivizsgálását.

#### **Hatásosság**

A rendelkezésre álló hatásossági adatok a módszertani hiányosságok miatt korlátozottak: ilyenek például az akut fájdalomra vonatkozó, kettős vak vizsgálatok többségében a mintanagyság kiszámításának hiánya, valamint a hosszú távú hatásosságra vonatkozó adatok hiánya, amelyek alátámasztanák a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációjának alkalmazását hosszú távú kezelésként.

Bár a rendelkezésre álló metaanalízisekben többnyire egyszeres dózissra vonatkozó vizsgálatok szerepelnek, ezek az adatok további betekintést biztosítottak a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek hatásosságára vonatkozóan. Ahhoz, hogy a posztoperatív fájdalom kezelése eredményes legyen, vagyis a fájdalom legalább 50%-kal csökkenjen, a dextropropoxifen 65 mg-os egyszeres dózisa esetén a szükséges szám 7,7 (95% konfidenciaintervallum 4,6-22 között), amennyiben placebóval szemben vizsgálták 4-6 órás időtartam alatt. Ez azt jelenti, hogy közepes/súlyos fájdalom esetén minden nyolc betegből egy legalább 50%-os fájdalomcsökkenést tapasztal, ha 65 mg dextropropoxifent kap, akinél ugyanez nem történik meg placebo alkalmazásával. Ugyanilyen dózissal dextropropoxifent 650 mg paracetamollal kombinálva a kezelendő betegek száma (NNT) 4,4 volt (3,5-5,6), szemben a placebóval, ami nagyobb hatásosságot jelez.

Akut fájdalom esetén a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációja hatásos fájdalomcsillapítónak bizonyult; ez várható volt, mivel a paracetamol önmagában is hatásos fájdalomcsillapító. Ugyanakkor, a klinikai vizsgálatok alapján nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a dextropropoxifen és a paracetamol

kombinációja hatásosabb a normál terápiás dózisokban, önmagában adott paracetamolnál. Azokban a vizsgálatokban, amelyek szerint a kombináció hatásosabb az önmagában adott paracetamolnál, a paracetamol a terápiásnál kisebb dózisokban adták. Súlyos posztoperatív fájdalom esetén, egyszeres dózisban az ibuprofen is hatásosabbnak bizonyult, a tramadol ebben az esetben ugyanolyan hatásos volt.

Krónikus fájdalom esetén a paracetamol és egy opioid egyéb kombinációi (mint például a paracetamol és a kodein-foszfát fix kombinációja) vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentő szer (NSAID) és egy, a dextropropoxifen-től eltérő opioid kombinációja legalább olyan hatásos volt, mint a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációja.

## **Biztonság**

A dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek általános biztonságossági profilja széles körű forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapszik (40 év).

A leggyakoribb bejelentett, halálos kimenetelű mellékhatások a következők voltak: hepatobiliaris betegségek és tünetek, bőrbetegségek és -tünetek, általános tünetek, vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek, idegrendszeri betegségek és tünetek, gastrointestinalis betegségek és tünetek, szívbetegségek és tünetek.

Ugyanakkor a dextropropoxifennel kapcsolatos fő biztonságossági aggály az volt, hogy szokásos alkalmazási körülmények között nagyon szűk a terápiás indexe: túladagolást követően a szívritmuszavarok (amelyek naloxon alkalmazásával nem szüntethetők meg) és az opioid mellékhatások (mint például a légzésdepresszió) gyorsan alakulnak ki és gyakran halálos kimenetelűek – bizonyíték van arra, hogy az esetfüggő halálozási arány nagyobb, mint például a triciklikus antidepresszánsok esetén.

A szűk terápiás index azt jelenti, hogy szokásos alkalmazási körülmények között a véletlen túladagolás valós lehetőség, különösen olyan betegeknél, akik egyidejűleg más gyógyszereket szednek, illetve ha a dextropropoxifent akár csak kis mennyiségű alkohollal kombinálják.

Azóta, hogy 2005-ben az Egyesült Királyságban, Svédországban, Franciaországban és Írországban elvégezték a dextropropoxifent tartalmazó készítmények hasznának és kockázatának felülvizsgálatát – amelyet követően az Egyesült Királyságban, Svédországban és Írországban a fix dózisos kombinációs készítményt (paracetamol és dextropropoxifen) kivonták a forgalomból –, jelentős mennyiségű fontos, új biztonságossági adat áll rendelkezésre.

Különösképpen a Franciaországból származó átfogóbb nemzeti szintű halálozási adatok – például igazságügyi toxikológiai eredmények – a dextropropoxifent tartalmazó készítményekkel kapcsolatos, a korábban becsülnél jelentősen nagyobb számú halálesetről szolgáltatott bizonyítékot.

Hasonlóképpen Írországban az Egészségügyi Kutató Testület Alkohol- és Gyógyszerkutató Egységétől származó, további adatok elemzése 2009-ben feltárta, hogy jelentősen hiányos a dextropropoxifent tartalmazó készítményekkel kapcsolatos halálesetek jelentése, ami azt jelzi, hogy a korábban jelentettnél 15-ször nagyobb a halálozási arány.

Az Egyesült Királyságban végzett kutatás is kimutatta a dextropropoxifen forgalomból történő kivonásának előnyét, ugyanis egyértelmű bizonyítékkal szolgált a dextropropoxifennel kapcsolatos halálesetek számának csökkenésére anélkül, hogy az egyéb szokásos fájdalomcsillapítókkal kapcsolatos mérgezésből származó halálozási arány növekedett volna.

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése után a CHMP úgy ítélte meg, hogy az adatforrásokból származó különböző számadatok (spontán jelentések, igazságügyi és mérgezési központok, nemzeti halálozási statisztikák) összességében jelentős számú olyan halálesetet mutatnak, ahol a dextropropoxifen toxikus szintje kimutatható volt.

A rendelkezésre álló adatforrások alapján a CHMP azon a véleményen volt, hogy a spontán jelentések lényegesen alábecsülték a dextropropoxifenzhez társuló bejelentett halálesetek számát. A CHMP úgy vélte továbbá, hogy ebben a helyzetben a nemzeti mérgezési központoktól gyűjtött adatok is korlátozott értékűek, mivel a dextropropoxifen nagyon gyorsan halált okozhat (kevesebb, mint egy óra alatt); ha a beteg meghal, mielőtt orvosi ellátáshoz jutna, nem valószínű, hogy erről a mérgezési központ értesítést kap. Ebből következik, hogy a legmegbízhatóbb adatok az igazságügyi elemzésekből és a nemzeti halálozási statisztikákból származnak, és a dextropropoxifenzhez (önmagában vagy paracetammal/koffeinnel kombinációban) társuló halálos túladagolások teljes felülvizsgálata alátámasztotta a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek szokásos körülmények között történő alkalmazása során a halálos toxicitással kapcsolatos komoly aggályt annak szűk terápiás indexe miatt.

### **Kockázatminimalizálási intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt kockázatminimalizálási intézkedések közé tartozik a készítmény alkalmazásának korlátozása (vagyis az alkalmazási előírás módosítása a populáció korlátozására; a kiszerezési méret csökkentése), az adagolás módosítása (például az adagolás csökkentése az idős populációban) és további biztonsági figyelmeztetések bevezetése (például alkohol egyidejű fogyasztására, függőségre és toleranciára, egyéb központi hatású fájdalomcsillapítókkal való kombinálásra és gyermekeknél előforduló túladagolásra vonatkozóan).

Nem vették azonban figyelembe a nemzeti halálozási adatok és különösen az igazságügyi kórtani adatok szükségességét, amelyek biztosítják bármilyen kockázatminimalizálási intézkedés működését; a kockázatminimalizálási intézkedések hatékonyságának felmérésére nem használhatók rutinszerűen gyűjtött (spontán) adatok, mivel jelentősen hiányos még a súlyos mellékhatások – köztük a halál – jelentése is. Továbbá egyes tagállamokban nehéz és időigényes volt a 31. cikk szerinti beterjesztés céljainak megfelelő adatok gyűjtése, és nem lenne praktikus és középtávon megvalósítható ezekben az országokban a kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságának nyomon követése.

Nem számítva a több forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt megerősített figyelmeztetéseket és a szélesebb körre kiterjedő ellenjavallatokat, az alkalmazási előírások és a beteg tájékoztatók módosítására vonatkozó egyéb javaslatok – például a javallattal kapcsolatban – az Európában létező változatokat tükrözték, és gyakran tartalmukat tekintve sem voltak következetesek; az a javaslat például, hogy a krónikus fájdalom egyértelműen ellenjavallat legyen, egy alkalmazási előírással kapcsolatban, amely a felírás ismétlésével kapcsolatban olyan utasításokat is tartalmaz, hogy „nem haladhatja meg a három hónapot”.

Az egyik kockázatminimalizáló intézkedés – a kiszerezési méret csökkentése (például csak 10 tablettára) – valószínűleg semmilyen jelentős előnnyel nem jár a kockázat minimalizálásának tekintetében, mert a halálos dózis (különösen, ha alkohollal veszik be) 10 tablettánál kevesebb. Továbbá a kisebb kiszerezési méret miatt nem valószínű, hogy kevesebb lesz az otthoni gyógyszerkészlet, mert a krónikus fájdalom miatt kezelt beteg valószínűleg egy alkalommal kapja meg egy teljes havi adagját.

Hasonlóképpen nem valószínű, hogy a felíró orvos által végzendő szükséges felülvizsgálat előtt az egyes alkalmakkor felírható gyógyszerellátás legfeljebb 15 napra vagy egy hónapra történő korlátozására vonatkozó javaslatok bármilyen jelentős előnnyel járnának a kockázat minimalizálásának tekintetében, ugyanis a beteg továbbra is hozzáférhet számottevően nagy, a halálos dózist meghaladó mennyiséghez.



## **Előny/kockázat**

A rendelkezésre álló adatok szerint a fájdalom tüneti kezelésében a dextropropoxifen gyógyszerek csak korlátozott hatásosságúnak bizonyultak. Míg egyes betegek hasznosnak találták ezeket a termékeket a fájdalom kezelésében, a klinikai vizsgálatok eredményei nem igazolták, hogy a dextropropoxifen önmagában vagy paracetamollal kombinációban hatásosabb lenne, összehasonlítva az egyszerű fájdalomcsillapítók normál terápiás dózisaival. Továbbá, a hosszú távú hatásossági adatok hiányában nem lehet levonni semmilyen határozott következtetést a hosszú távú kezelésként alkalmazott dextropropoxifen gyógyszerek hatásosságát illetően.

Bár a spontán jelentések szerint a túladagolásra vonatkozó biztonsági jelzés nem jelentős, más, teljesebb – különösen az igazságügyi központokból és a nemzeti halálozási statisztikákból származó – adatok azt igazolták, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek véletlen halálos túladagolásának kockázata szokásos alkalmazási körülmények között komoly aggályt jelent, különösen szűk terápiás indexük és a nagy halálozási esetszám miatt. A rendelkezésre álló adatforrásokból származó különböző számadatok (spontán jelentések, igazságügyi és mérgezési központok, nemzeti halálozási statisztikák) összességében jelentős számú olyan halálesetet mutatnak, ahol a dextropropoxifen toxikus szintje kimutatható volt. A halálos túladagolások jelentős része véletlen – szokásos alkalmazási körülmények között történik a fájdalom engedélyezett javallata esetén – és csak ezekhez az esetekhez jelentős közegészségügyi hatás kapcsolódik.

Figyelembe véve az összetett körülményeket, amelyek során a halálos túladagolási esetek normál alkalmazási körülmények között történtek, valamint a szűk terápiás indexet és a gyors lefolyású halál lehetőségét, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a fentebb javasolt kockázatcsökkentési tevékenységek – a javallat szűkítésére, a kiserelési méret csökkentésére és/vagy további biztonsági figyelmeztetések és ellenjavallatok bevezetésére (beleértve azokat, amelyek nem szerepelnek a termékinformációban) – nem alkalmasak arra, hogy elfogadható szintre csökkentsék a kockázatokat.

A korlátozott hatásosság és a halálos túladagolás (különösen a véletlen túladagolást) jelentős kockázata alapján a CHMP azon a véleményen volt, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat aránya kedvezőtlen. Ezért a CHMP javasolta a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek összes forgalomba hozatali engedélyének visszavonását.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak egy csoportja nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély visszavonását ajánló véleménnyel, és a vélemény felülvizsgálatát kérelmezte.

A csoport által írásban és szóbeli magyarázat formájában is benyújtott felülvizsgálati kérelem részletes indoklását figyelembe véve, a CHMP úgy vélte, hogy a javasolt, a dextropropoxifen és paracetamol kombináció önmagában alkalmazott paracetamollal szembeni nagyobb hatékonyságát kimutatására szolgáló klinikai vizsgálat tervezése hibás volt, és a szűk terápiás indexet figyelembe véve még egy jól megtervezett vizsgálat sem változtathatta volna meg a dextropropoxifen gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilját.

Ebből következően a CHMP többségi döntés alapján úgy ítélte meg, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja negatív, a bizottság 2009. júniusi 25-i véleményét nem kell felülvizsgálni a szájon át/végbélen keresztül alkalmazott dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek tekintetében, és javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedély visszavonása a Bizottság döntésétől számított 15 hónapon belül lépjen hatályba, annak érdekében, hogy a betegeket át lehessen állítani más, biztonságosabb gyógyszerekre, figyelembe véve a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek széles körű klinikai használatát és egyes tagállamokban az ilyen gyógyszert szedő betegek nagy számát.

## A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK VISSZAVONÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan készített betérjesztést;
- A bizottság értékelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak egy csoportja által 2009. július 15-én benyújtott felülvizsgálati kérelem indoklását, a csoport által 2009. október 20-án nyújtott szóbeli magyarázatot, és a bizottságon belüli tudományos vitát;
- A bizottság úgy ítélte meg, hogy a fájdalom tüneti kezelésében a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek csak korlátozott hatásosságúnak bizonyultak;
- A bizottság úgy vélte továbbá, hogy jelentős számú olyan halálesetet jelentettek, ahol a dextropropoxifen toxikus szintje kimutatható volt, igazolva azt, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekkel és szűk terápiás indexükkel kapcsolatos véletlen halálos túladagolás kockázata komoly aggályt jelent;
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatos véletlen halálos túladagolás kockázata a fájdalom tüneti kezelése esetén meghaladja korlátozott előnyeit. Ezenfelül a bizottság úgy ítélte meg, hogy a javasolt kockázatminimalizálási tevékenységek nem alkalmasak arra, hogy elfogadható szintre csökkentsék a kockázatokat.

A CHMP, az ügy mérlegelését követően, amint az a mellékelt, betérjesztést értékelő jelentésben szerepel, javasolta, hogy az I. mellékletben betérjesztett összes, szájon át/végbélen keresztül alkalmazott gyógyszer összes forgalomba hozatali engedélyének visszavonása a Bizottság döntését követő 15 hónapon belül lépjen hatályba, annak érdekében, hogy a betegeket át lehessen állítani más, biztonságosabb gyógyszerekre, különös tekintettel a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek széles körű klinikai használatára és egyes tagállamokban az ilyen gyógyszert szedő betegek nagy számára.