

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDS, UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Beļģija	Laboratoires SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Kipra	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Kipra	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Kipra	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Kipra	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Supozitorijs	rektālai lietošanai
Francija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolco	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	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	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	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	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	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	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	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	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Apvalkotā tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieškirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Beļģija	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Apvalkotā tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Ilgstošās darbības kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Dānija	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Somija	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Somija	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Francija	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Grieķija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Ilgstošās darbības kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Ilgstošās darbības kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Spānija	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Ilgstošās darbības cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Cietās kapsulas	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Tablete	Perorālai/iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REGISTRĀCIJAS APLIECĪBU
ATSAUKŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

DEKSTROPROPOKSIFĒNU SATUROŠO ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Dekstropropoksifēnu (atsevišķi vai kombinācijā ar paracetamolu vai paracetamolu/kofeīnu) lieto sāpju simptomātiskajā ārstēšanā, un tas ir reģistrēts vairākās dalībvalstīs. Dažādās dalībvalstīs reģistrētās indikācijas ievērojami atšķiras, tajās norādītas gan „vidējas līdz stiprām sāpēm”, gan „vieglas līdz mērenām sāpēm”, gan „akūtas un hroniskas dažādas izcelsmes sāpes”.

Pamatojoties uz kaitējuma pierādījumiem ziņojumos par pārdozēšanu, kas izraisīja nāvi, atšķirībām nekaitīguma pārskatos, kā arī uz vairākās dalībvalstīs veiktajām reglamentēšanas darbībām, Eiropas Komisija uzsāka pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās direktīvas 2001/83/EK 31. panta 2. punktu, lai atrisinātu šo sabiedrības veselības jautājumu attiecībā uz dekstropropoksifēnu un paracetamolu saturošām zālēm, un tādēļ 2007. gada 30. novembrī nodeva šo lietu izskatīšanai *CHMP*.

Apsvērusi *CHMP* galvenās bažas par dekstropropoksifēna toksicitāti saistībā ar tā šauru terapeitisko diapazonu un tā nevēlamo iedarbību uz sirds un elpošanas sistēmu, kā arī datu trūkumu par dekstropropoksifēna vienkomponenta zāļu lietošanu, 2009. gada 31. martā Eiropas Komisija vienojās paplašināt pārskatīšanas jomas, iekļaujot arī reģistrētās zāles, kas satur tikai dekstropropoksifēnu.

CHMP izskatīja reģistrācijas īpašnieku iesniegtos datus, lai rastu risinājumu minētajām bažām, kā arī no dalībvalstīm pieejamos datus attiecībā uz saindēšanos ar zālēm, kas satur dekstropropoksifēnu, un aizdomīgo nāves gadījumu izmeklēšanu šajās valstīs.

Iedarbīgums

Pieejamie iedarbīguma dati ir ierobežoti metodoloģisko nepilnību dēļ, piemēram, paraugu lieluma aprēķinu trūkuma dēļ vairumā dubultaklo pētījumu akūtu sāpju gadījumos, kā arī ilgstošas iedarbības datu trūkuma dēļ, lai pamatotu fiksētas dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas lietošanu ilgstošas ārstēšanas veidā.

Lai arī pieejamās metaanalīzes galvenokārt ietvēra vienas devas pētījumus, šie dati sniedza arī plašāku ieskatu par dekstropropoksifēnu saturošo zāļu iedarbīgumu. Ievadot vienu dekstropropoksifēna 65 mg devu pēcooperācijas sāpju gadījumos, nepieciešamais ārstējamo pacientu skaits (*NNT*), lai salīdzinājumā ar placebo sasniegtu vismaz 50% sāpju samazinājumu, bija 7,7 (95% ticamības intervāls no 4,6 līdz 22) 4-6 stundu laikā. Tas nozīmē, ka viens no astoņiem pacientiem ar vidējas līdz spēcīgas intensitātes sāpēm piedzīvoja vismaz 50% sāpju atvieglojumu, lietojot 65 mg dekstropropoksifēna, un tas neizdotos, lietojot placebo. Ekvivalentai dekstropropoksifēna devai kombinācijā ar 650 mg paracetamola *NNT* bija 4,4 (no 3,5 līdz 5,6) salīdzinājumā ar placebo, norādot uz augstāku iedarbīgumu.

Akūtu sāpju gadījumā fiksētā dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācija bija iedarbīgas sāpes remdējošas zāles. Tas bija paredzams, jo paracetamols, arī atsevišķi lietojot, ir iedarbīgs pretsāpju līdzeklis. Tomēr klīniskajos pētījumos nav iegūti skaidri pierādījumi par pārāku dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas iedarbīgumu salīdzinājumā ar parastajām viena paša paracetamola terapeitiskajām devām; pētījumos, kuru rezultāti norādīja uz pārākumu pār atsevišķi lietotu paracetamolu, tika lietotas samazinātas ārstnieciskās paracetamola devas. Arī ibuprofēns bija iedarbīgāks vienas devas apjomā stipru pēcooperācijas sāpju mazināšanai; tramadols ir tikpat iedarbīgs šajos apstākļos.

Hronisku sāpju gadījumos citas paracetamola un opioīda kombinācijas (piemēram, fiksētas devas paracetamola un kodeīna fosfāta kombinācija) vai nesteroīdo pretiekaisuma zāļu (*NSAID*) kombinācija ar opioīdu, izņemot dekstropoksifēnu, bija vismaz tikpat iedarbīga kā fiksētā dekstropoksifēna un paracetamola kombinācija.

Nekaitīgums

Dekstropoksifēnu saturošo zāļu vispārējais nekaitīguma profils ir pamatots ar plašu pieredzi (vairāk nekā 40 gadu) pēc zāļu lišanas tirdzniecībā.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās reakcijas ar letālu iznākumu ietvēra hepatobiliāros traucējumus, ādas slimības, vispārējus traucējumus, asins un limfātiskās sistēmas traucējumus, nervu sistēmas traucējumus, zarnu trakta traucējumus un sirdsdarbības traucējumus.

Tomēr galvenās dekstropoksifēna izraisītās bažas par drošību ir saistītas ar tā ļoti šauru terapeitiskās darbības diapazonu normālos lietošanas apstākļos: pēc pārdozēšanas ātri sākas sirds aritmija (ko nevar novērst, lietojot naloksonu) un opioīdu izraisītas blakusparādības (piemēram, elpošanas nomākums), un šie traucējumi bieži izraisa nāves iestāšanos – iegūti pierādījumi, ka mirstība ir lielāka nekā, piemēram, lietojot tricikliskos antidepresantus.

Šaurs terapeitiskās darbības diapazons nozīmē, ka nejauša pārdozēšana reāli iespējama normālos lietošanas apstākļos, jo īpaši pacientiem, kas vienlaikus lieto noteiktas citas zāles, vai lietojot šīs zāles kombinācijā pat ar nelielu daudzumu alkohola.

Kopš dekstropoksifēnu saturošu zāļu ieguvumu/riska vērtējuma veikšanas Lielbritānijā, Zviedrijā, Francijā un Īrijā 2005. gadā, pēc kā fiksētas devas kombinēto preparātu (paracetamols + dekstropoksifēns) atsauca no Lielbritānijas, Zviedrijas un Īrijas tirgus, kļuvusi pieejama nozīmīga jauna informācija par drošību.

Īpaši iegūta plašāka informācija par mirstību valsts līmenī Francijā, nozīmīgi tiesu medicīniskās izmeklēšanas toksikoloģisko analīžu rezultāti, iesniegti pierādījumi par nozīmīgi lielāku nāves gadījumu skaitu saistībā ar dekstropoksifēnu saturošu zāļu lietošanu nekā iepriekš aplēsts.

Līdzīgi Īrijā, 2009. gadā analizējot papildu datus, kas iegūti Veselības izpētes padomes Alkohola un zāļu pētījumu nodaļā, atklāja nozīmīgu nepietiekamu nāves gadījumu ziņošanu saistībā ar dekstropoksifēnu saturošu zāļu lietošanu – tas liecina par piecpadsmit reizu lielāku mirstību nekā ziņots iepriekš.

Tāpat arī Lielbritānijā veiktā pētījumā pierādīti ieguvumi, ko sniegusi dekstropoksifēna atsaukšana no tirgus – tas skaidri pierāda ar dekstropoksifēnu saistītu nāves gadījumu skaita samazināšanos bez mirstības palielināšanās saindēšanās dēļ ar citiem bieži lietotiem pretsāpju līdzekļiem.

Pēc visu pieejamo datu pārskatīšanas *CHMP* uzskatīja, ka datu avotu (spontānie ziņojumi, tiesu medicīnas ekspertīzes un toksikoloģijas centri, mirstības statistika dažādās valstīs) sniegtie atšķirīgie rādītāji kopumā parādīja būtisku nāves gadījumu skaitu ar dekstropoksifēna klātbūtni toksiskā līmenī.

Pamatojoties uz pieejamajiem datu avotiem, *CHMP* uzskatīja, ka spontānās ziņošanas ietvaros netika pietiekami novērtēts ziņoto ar dekstropoksifēnu saistīto nāves gadījumu skaits. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka šajā gadījumā no nacionālajiem toksikoloģijas centriem iegūtajiem datiem ir tas ierobežojums, ka dekstropoksifēns var izraisīt nāvi ārkārtīgi strauji (mazāk nekā stundas laikā). Ja pacients mirst pirms medicīniskās palīdzības saņemšanas, visticamāk, ar toksikoloģijas centru neviens

nesazinās. Šī iemesla dēļ visuzticamākā informācija ir no tiesu medicīnas ekspertīzes un valstu apkopotās mirstības statistikas, un pilnīgs pārskats par letāliem pārdozēšanas gadījumiem, lietojot dekstropropoksifēnu (vienu pašu un kombinācijā ar paracetamolu/kofeīnu), pamatoja nopietnās bažas par dekstropropoksifēnu saturošo zāļu letālo toksicitāti normālos lietošanas apstākļos to šaurā terapeitiskā diapazona dēļ.

Riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosinātie riska mazināšanas pasākumi ietvēra preparāta lietošanas ierobežojumus (t. i., izmaiņas zāļu aprakstā, lai ierobežotu lietotāju grupu; iepakojuma lieluma samazināšana), devu izmaiņas (piemēram, devas samazināšanu gados vecākiem cilvēkiem) un citu drošības brīdinājumu pievienošanu (piemēram, par lietošanu vienlaikus ar alkoholu, atkarību un pierašanu, lietošanu kombinācijā ar citiem centrālas darbības pretsāpju līdzekļiem un pārdozēšanu bērniem).

Tomēr netika apsvērta vajadzība norādīt valstu mirstības datus un īpaši tiesu medicīniskās izmeklēšanas datus, lai pārliecinātos, ka riska mazināšanas pasākumi darbojas: nav iespējams izmantot rutīnas veidā apkopotos (spontāni iesniegtos) datus, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, jo netiek pietiekami ziņots pat par nopietnām blakusparādībām, arī nāves gadījumiem. Turklāt dažās dalībvalstīs bija grūti un laikietilpīgi apkopot atbilstošus datus saskaņā ar 31. pantu veiktai pārskatīšanas procedūrai, un būtu nepraktiski un vidējā termiņā neiespējami uzraudzīt riska mazināšanas pasākumu efektivitāti šajās valstīs.

Izņemot stingrākus brīdinājumus un plašākas kontraindikācijas, ko ierosinājuši vairāki reģistrācijas apliecības īpašnieki, citi ierosinājumi par zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā veicamām izmaiņām, piemēram, saistībā ar indikāciju, atspoguļoja esošās izmaiņas Eiropā un nereti bija savstarpēji pretrunīgi; piemēram, ierosinājums hroniskas sāpes noteikt par absolūtu kontraindikāciju, bet zāļu aprakstā par atkārtotu parakstīšanu norādot, ka "tā nedrīkst pārsniegt trīs mēnešus".

Viens no iespējamiem riska mazināšanas pasākumiem – samazināts iepakojuma lielums (piemēram, izmantojot iepakojumu tikai pa 10 tabletēm) – šķiet, nesniegs nozīmīgu riska mazināšanas ieguvumu, jo letālā deva (īpaši lietojot kopā ar alkoholu) ir mazāka par 10 tabletēm. Turklāt mazāks iepakojuma lielums nemazinās zāļu krājumus mājās, jo pacientam, kam tiek ārstētas hroniskas sāpes, var tikt izsniegts zāļu daudzums vienam mēnesim vienā reizē.

Līdzīgi ierosinājums ierobežot pret katru recepti izsniedzamo daudzumu līdz 15 dienām vai vienam mēnesim nepieciešamam zāļu daudzumam bez zāļu parakstītāja atkārtota novērtējuma, šķiet, nesniegs nozīmīgu ieguvumu riska mazināšanas ziņā: pacientam aizvien būs pieejams liels zāļu daudzums, kas pārsniedz letālo devu.

Ieguvumi un risks

Pieejamie dati parādīja, ka dekstropropoksifēna zālēm simptomātiskā sāpju ārstēšanā ir tikai ierobežots iedarbīgums. Lai gan dažiem pacientiem šīs zāles bija noderīgas, mazinot sāpes, klīnisko pētījumu rezultāti nesniedz pierādījumus par dekstropropoksifēna viena paša vai dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas iedarbīguma pārkāpumu, salīdzinot ar vienkāršo pretsāpju līdzekļu parasto ārstniecisko devu. Turklāt ilgstoša iedarbīguma datu trūkuma dēļ nebija iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par dekstropropoksifēna zāļu iedarbīgumu ilgstošas ārstēšanas gadījumā.

Lai arī spontānie ziņojumi lika domāt, ka nekaitīguma signāls saistībā ar pārdozēšanu nebija būtisks, pilnīgāki dati, it īpaši no tiesu medicīnas ekspertīzes centriem un mirstības statistikas dažādās valstīs,

apstiprināja, ka ar dekstropropoksifēnu saturošajām zālēm saistītais nejaušas letālas pārdozēšanas risks normālos lietošanas apstākļos ir būtiska problēma, galvenokārt to šaurā terapeitiskā diapazona un augstās mirstības dēļ. Pieejamo datu avotu (spontāno ziņojumu, tiesu medicīnas ekspertīzes un toksikoloģijas centru, mirstības statistikas dažādās valstīs) sniegtie atšķirīgie rādītāji kopumā parādīja būtisku nāves gadījumu skaitu ar dekstropropoksifēna klātbūtni toksiskā līmenī. Nozīmīga daļa letālo pārdozēšanas gadījumu ir nejauši – rodas normālos lietošanas apstākļos, lietojot preparātu reģistrētai sāpju indikācijai – un tikai šie gadījumi vien rada nozīmīgu ietekmi uz sabiedrības veselību.

Ņemot vērā sarežģīto kontekstu, kurā radās letālie pārdozēšanas gadījumi normālos lietošanas apstākļos, un ņemot vērā šauro terapeitisko diapazonu un ātras nāves iespējamību, *CHMP* uzskatīja, ka iepriekš minētie ierosinātie riska mazināšanas pasākumi - indikācijas sašaurināšana, iepakojumu lielumu samazināšana un/vai nekaitīguma papildu brīdinājumu un kontraindikāciju ieviešana (tostarp papildus Zāļu aprakstam), nevarētu samazināt risku līdz pieņemamam līmenim.

Pamatojoties uz ierobežoto iedarbīgumu un būtisko letālās pārdozēšanas (īpaši nejaušas pārdozēšanas) risku, *CHMP* uzskatīja, ka dekstropropoksifēnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība bija nelabvēlīga. Tāpēc *CHMP* ieteica atsaukt visas dekstropropoksifēnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

Vairāki reģistrācijas apliecību īpašnieki nepiekrita atzinumam ar ieteikumu atsaukt reģistrācijas apliecības un pieprasīja atzinuma pārskatīšanu.

Pēc vairāku reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtā sīki izstrādātā pārskatīšanas pamatojuma izskatīšanas un saņemtā mutvārdu paskaidrojuma *CHMP* uzskatīja, ka ierosinātais klīniskā pētījuma plānojums ar mērķi pierādīt dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas augstāku iedarbīgumu salīdzinājumā ar paracetamolu, šīs zāles lietojot atsevišķi, ir ar trūkumiem, un pat labi plānots pētījums nemainītu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecību šaurā terapeitiskās darbības diapazona dēļ.

Tāpēc *CHMP* ar balsu pārākumu secināja, ka dekstropropoksifēnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir nelabvēlīga, ka *CHMP* 2009. gada 25. jūnija atzinums par dekstropropoksifēnu saturošām zālēm iekšķīgai/rektālai lietošanai nav jāpārskata, un ieteica atsaukt to reģistrācijas apliecības nākamajos 15 mēnešos pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas, tādējādi sagādājot pacientiem iespēju pāriet uz nekaitīgākām zālēm, ņemot vērā dekstropropoksifēnu saturošu zāļu plašo lietošanu un to iedarbību uz lielu pacientu skaitu dažās dalībvalstīs.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ATSAUKŠANAI

Tā kā

- Komiteja apsvēra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārskatīšanu attiecībā uz dekstropropoksifēnu saturošām zālēm;
- Komiteja novērtēja vairāku reģistrācijas apliecību īpašnieku 2009. gada 15. jūlijā iesniegto pārskatīšanas pamatojumu, reģistrācijas apliecību īpašnieku mutvārdu skaidrojuma gaitā 2009. gada 20. oktobrī saņemto informāciju, kā arī zinātnisko apspriešanu Komitejā;
- Komiteja uzskatīja, ka dekstropropoksifēnu saturošās zāles uzrāda vienīgi ierobežotu iedarbīgumu sāpju simptomātiskajā ārstēšanā;
- Turklāt Komiteja uzskatīja, ka ir ziņojumi par ievērojamu nāves gadījumu skaitu, kuros konstatēta dekstropropoksifēna toksisku līmeņu klātbūtne, kas apstiprina nopietnas bažas par nejaušas letālas pārdozēšanas risku saistībā ar dekstropropoksifēnu saturošām zālēm un to šauru terapeitisko diapazonu;
- ņemot vērā pieejamos datus, Komiteja secināja, ka nejaušas letālas pārdozēšanas risks saistībā ar dekstropropoksifēnu saturošām zālēm simptomātiskajā sāpju ārstēšanā ir lielāks par ierobežotajiem ieguvumiem. Turklāt Komiteja uzskatīja, ka ierosinātie riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami riska mazināšanai līdz pieņemamam līmenim.

Pēc pievienotajā pārskatīšanas novērtējuma ziņojumā izklāstītās jautājuma izskatīšanas *CHMP* ieteica atsaukt visu I pielikumā minēto iekšķīgi/rektāli lietojamo zāļu reģistrācijas apliecības nākamo 15 mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas, tādējādi nodrošinot iespēju pacientiem pāriet uz nekaitīgākām zālēm, īpaši ņemot vērā dekstropropoksifēnu saturošu zāļu plašo lietošanu un to iedarbību uz lielu pacientu skaitu dažās dalībvalstīs.