

ANNEX I

**LISTA TA' L-ISMIJET, GHAMLA FARMAĊEWTIKA, QAWWA TAL-PRODOTTI
MEDIĊINALI, MNEJN JINGHATA, ID-DETENTURI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ FL-ISTATI MEMBRI**

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Il-Belġju | Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium | Algophene smb | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Ċipru | Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus | Destirol | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |
| Ċipru | Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus | Dologesic | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |
| Ċipru | Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus | Medonol | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |
| Ċipru | Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus | Distalgesic | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | Dextropropoxyphene Paracetamol almus | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | Dextropropoxyphene Paracetamol arrow | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|---|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France | Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | Di-antalvic | 30 mg/400 mg | Suppositorju | Użu għal ġor-rektum |
| Franza | Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France | Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France | Dioalgo | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France | Dextroref | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France | Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France | Dextropropoxyphene Paracetamol eg | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France | Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France | Dextropropoxyphene Paracetamol hexal | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France | Dextropropoxyphene Paracetamol ivax | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France | Dextropropoxyphene Paracetamol isomed | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France | Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France | Dextropropoxyphene Paracetamol rpg | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France | Dextropropoxyphene Paracetamol alter | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | Di-antalvic | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France | Di dolko | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France | Talvidol | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France | Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany | Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France | Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France | Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France | Dextropropoxyphene Paracetamol Teva | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France | Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France | Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France | Dexap | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France | Dialgirex | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix | 30 mg/400 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Franza | 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 | Kapsula, iebsa | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|---|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France | Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|--|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | 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 | Pillola | Użu orali |
| Franza | Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|---|---|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Franza | 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 | Pillola | Użu orali |
| Franza | 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 | Pillola | Użu orali |
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France | Propofan | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Franza | Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France | Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop | 27 mg/400 mg/30 mg | Pillola | Użu orali |
| Il-Lussemburgu | S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium | Algophene | 30 mg/400 mg | Pillola | Użu orali |
| Malta | Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus | Medonol | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |
| Malta | Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus | Distalgesic | 32.5 mg/325 mg | Pillola | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|--|-----------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------|
| In-Norveġja | Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland | Aporex | 70 mg/400 mg | Pillola | Uzu orali |
| Il-Portugall | Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal | Algifene | 25 mg/300 mg | Pillola miksija | Uzu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|---|-----------------------------|---|--|------------------------------|
| Il-Belġju | Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium | Depronal | 150 mg | Kapsula li terhi l-mediċina bil-mod, iebsa | Użu orali |
| Id-Danimarka | Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark | Abalgin | 65 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Id-Danimarka | Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark | Abalgin | 65 mg | Film-coated tablet | Użu orali |
| Id-Danimarka | Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark | Abalgin retard | 150 mg | Kapsula li terhi l-mediċina bil-mod | Użu orali |
| Id-Danimarka | NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark | Doloxene | 100 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Il-Finlandja | Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark | Abalgin | 65 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Il-Finlandja | Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark | Abalgin retard | 150 mg | Kapsula li terhi l-mediċina bil-mod, iebsa | Użu orali |
| Franza | Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France | Antalvic adultes | 65mg | Pillola | Użu orali |

Prodotti medicinali li fihom dextropropoxyphene b'Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq fl-Unjoni Ewropea

| <u>Stat Membru</u> | <u>Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq</u> | <u>Isem inventat</u> | <u>Qawwa / dextropropoxyphene/ paracetamol/ caffeine</u> | <u>Ghamla farmaċewtika</u> | <u>Mnejn jinghata</u> |
|---------------------------|---|-----------------------------|---|--|------------------------------|
| Il-Greċja | Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece | Romidon | 65 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| Il-Lussemburgu | PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium | Depronol | 150 mg | Kapsula li terhi l-medicina bil-mod | Użu orali |
| L-Olanda | Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands | Depronol | 150 mg | Kapsula li terhi il-medicina b'mod modifikat | Użu orali |
| Spanja | Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España | Deprancol a.s. | 150 mg | Kapsula li terhi l-medicina bil-mod, iebsa | Użu orali |
| L-Isvezja | Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden | Doloxene | 50 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| L-Isvezja | Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden | Doloxene | 100 mg | Kapsula, iebsa | Użu orali |
| L-Isvezja | BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden | Dexofen | 50 mg | Pillola | Użu orali |
| L-Isvezja | BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden | Dexofen | 100 mg | Pillola | Użu orali |

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-IRTIRAR TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA
EWROPEA GHALL-MEDIĊINI**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' PRODOTTI MEDIĊINALI LI FIHOM DEXTROPROPOXYPHENE (ara l-Anness I)

Il-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene (bħala komponent uniku jew flimkien ma' paracetamol jew paracetamol/caffeine) jintużaw għall-kura sintomatika tal-uġiġh u attwalment huma awtorizzati f'bosta Stati Membri. Fl-Istati Membri kollha, l-indikazzjonijiet awtorizzati jvawjaw b'mod konsiderevoli minn "uġiġh moderat sa uġiġh qawwi", "uġiġh hafif sa uġiġh moderat", u "uġiġh akut u kroniku ta' oriġini differenti".

Fuq il-bażi ta' evidenza ta' danni minn rapporti ta' doża eċċessiva fatali, ta' reviżjonijiet diverġenti dwar is-sigurtà u ta' azzjoni regolatorja preċedenti meħuda f'bosta Stati Membri, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, sabiex tindirizza din il-kwistjoni ta' saħħa pubblika għall-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene u paracetamol, u għalhekk irreferiet il-kwistjoni lis-CHMP fit-30 ta' Novembru 2007.

Wara li kkunsidrat it-tħassib ewlieni tal-CHMP dwar it-tossicità ta' dextropropoxyphene, minhabba l-indiċi terapewtiku dejjaq tiegħu u l-effetti avversi fuq is-sistema kardjo-respiratorja kif ukoll minhabba n-nuqqas ta' informazzjoni fir-rigward tal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom komponent uniku ta' dextropropoxyphene, fil-31 ta' Marzu 2009 il-Kummissjoni Ewropea qablet mal-estensjoni tal-iskop tar-riferiment sabiex jinkludi wkoll prodotti mediċinali awtorizzati li fihom dextropropoxyphene biss.

Il-CHMP eżamina mill-ġdid id-dejta li ġiet sottomessa mill-MAHs sabiex tindirizza t-tħassib imsemmi hawn fuq kif ukoll id-dejta disponibbli mill-Istati Membri relatata mal-avvelenar bil-mediċini li jinvolvi dextropropoxyphene u l-investigazzjoni ta' xi każijiet ta' mewta suspettuża fil-pajjiżi tagħhom.

Effikaċja

Id-dejta dwar l-effikaċja li hija disponibbli hija limitata minhabba difetti fil-metodoloġiji bħal pereżempju n-nuqqas ta' kalkolu tad-daqs tal-kampjun fil-maġġoranza tal-istudji double-blind dwar l-uġiġh qawwi u n-nuqqas ta' dejta dwar l-effikaċja fuq żmien twil biex tappoġġa l-użu tat-tahlita fissa ta' dextropropoxyphene u paracetamol bħala kura fit-tul.

Għalkemm il-meta-analiżi disponibbli inkludiet l-aktar studji b'doża unika, din id-dejta pprovdiet ukoll perspettivi oħra fl-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene. Għal doża unika ta' dextropropoxyphene 65 mg għall-uġiġh ta' wara operazzjoni, in-numru ta' pazjenti li kellhom jiġu kkurati biex jibbenefikaw minn tnaqqis tal-uġiġh ta' mill-inqas 50% kien ta' 7.7 (intervall ta' kunfidenza ta' 95% bejn 4.6 u 22) meta mqabbel mal-plaċebo fuq perijodu ta' 4-6 sigħat. Dan ifisser li wieħed minn tmien sugġetti b'uġiġh ta' intensità moderata għal severa jesperjenza serħan ta' mill-inqas 50% mill-uġiġh b'dextropropoxyphene 65 mg li ma kienx ikollu l-istess effett bil-plaċebo. Għad-doża ekwivalenti ta' dextropropoxyphene flimkien ma' paracetamol 650 mg, l-NNT (in-numru ta' pazjenti li kellhom jiġu kkurati - number needed to treat) kien ta' 4.4 (3.5 sa 5.6) meta mqabbel mal-plaċebo, u dan jindika effikaċja oġhla.

F'uġiġh akut, it-tahlita fissa ta' dextropropoxyphene u paracetamol dehret li hija analġesiku effikaċi; dan għandu jkun mistenni, għax paracetamol wahdu huwa analġesiku effikaċi. Madankollu, m'hemm ebda evidenza ċara minn provi kliniċi tas-superjorità tal-effikaċja tat-tahlita ta' dextropropoxyphene u paracetamol meta mqabbla ma' doži terapewtiċi normali ta' paracetamol wahdu, il-provi li ssuġġerixxu superjorità għal paracetamol wahdu użaw doži sub-terapewtiċi ta' paracetamol. Ibuprofen wera wkoll li

huwa aktar effikaċi, bhala doża unika, fil-ġestjoni tal-uġiġħ sever ta' wara operazzjoni; tramadol kien effikaċi bl-istess mod f'din is-sitwazzjoni.

Fl-uġiġħ kroniku, tahlitiet ohra ta' paracetamol u opjojde (bħal tahlita ta' doża fissa ta' paracetamol u ta' codeine phosphate), jew tahlita ta' medicina anti-infjammatorja mhux steroid (NSAID) u opjojde li mhuwiex dextropropoxyphene urew li għandhom mill-inqas l-istess effett bħal-tahlita fissa ta' dextropropoxyphene u paracetamol.

Sigurtà

Il-profil ġenerali tas-sigurtà tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene huwa bbażat fuq esperjenza kbira ta' wara t-tqegħid fis-suq (aktar minn 40 sena).

Ir-reazzjonijiet avversi li l-aktar li ġew irrapportati b'eżitu fatali involvew disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja, disturbi tal-ġilda, disturbi ġenerali, disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika, disturbi fis-sistema nervuża, disturbi gastro-intestinali u disturbi fil-qalb..

Madankollu, it-tħassib ewlieni fir-rigward tas-sigurtà b'dextropropoxyphene huwa li għandu indici terapewtiku dejjaq hafna taht kondizzjonijiet normali ta' użu: wara doża eċċessiva, aritmiji kardijaċi (li ma jistgħux jitreggħu lura b'naloxone) u effetti sekondarji opjojdi (bħal dipressjoni respiratorja) jitfaċċaw b'mod rapidu u spiss fatali – hemm evidenza li r-rata ta' każijiet fatali hija oghla minn, pereżempju, dik tal-antidipressivi tricikliċi,

L-indici terapewtiku dejjaq ifisser li doża eċċessiva aċċidentali hija possibbiltà reali taht kondizzjonijiet normali ta' użu, b'mod partikolari fil-każ ta' pazjenti fuq ċerti mediċini konkormittanti jew meta kkombinati ma' saħansitra ammont żgħir ta' alkoħol.

Minhabba li l-analizijiet tal-benefiċċju u tar-riskju ta' prodotti li fihom dextropropoxyphene saru fir-Renju Unit, fl-Iżvezja, fi Franza u fl-Irlanda fl-2005 – u wara dawn l-analizijiet, il-prodott ikkombinat b'doża fissa (paracetamol + dextropropoxyphene) ġie rtirat mis-suq fir-Renju Unit, fl-Iżvezja, u fl-Irlanda - sar disponibbli ammont sostanzjali ta' informazzjoni ta' sigurtà ġdida importanti.

B'mod partikolari, dejta dwar il-mortalità aktar komprensiva fil-livell nazzjonali fi Franza, b'mod partikolari riżultati forensiċi tat-tossikoloġija, ipprovdiet evidenza ta' numru ferm akbar ta' mwiet assoċjati mal-użu ta' prodotti li fihom dextropropoxyphene milli kien stmat qabel.

Bl-istess mod, fl-Irlanda, l-analizi ta' aktar dejta fl-2009 mill-Unità tar-Riċerka dwar l-Alkoħol u l-Mediċini tal-Bord tar-Riċerka dwar is-Saħħa żvelat nuqqas sinifikanti ta' rapportar ta' mwiet assoċjati ma' prodotti li fihom dextropropoxyphene - u indikat rati fatali hmistax-il darba oghla minn dak li kien ġie rrapportat qabel.

Barra minn hekk, riċerka fir-Renju Unit uriet il-benefiċċji tal-irtirar ta' dextropropoxyphene mis-suq – b'evidenza ċara ta' waqgħa fl-għadd ta' mwiet assoċjati ma' dextropropoxyphene, iżda bla ebda zieda fil-mortalità minn avvelenament b'analġeziċi komuni ohrajn.

Wara li eżamina mill-ġdid id-dejta kollha disponibbli, il-CHMP ikkunsidra li ċ-ċifri differenti pprovduti mis-sorsi tad-dejta (rapporti spontanji, ċentri forensiċi u tal-avvelenament, statistiċi nazzjonali tal-mortalità) urew b'mod ġenerali numru sinifikanti ta' każijiet ta' mewt li fihom dextropropoxyphene kien preżenti f'livelli tossiċi.

Fuq il-bazi tas-sorsi ta' dejta disponibbli, il-CHMP kien tal-opinjoni li r-rapportar spontanju kien qiegħed jissottovaluta b'mod sinifikanti n-numru ta' każijiet ta' mewt irrapportat assoċjat ma' dextropropoxyphene. Il-CHMP ikkunsidra wkoll li d-dejta miġbura miċ-ċentri nazzjonali tal-avvelenament għandhom limitazzjonijiet f'din is-sitwazzjoni għaliex dextropropoxyphene jista' jwassal għal mewt malajr hafna (f'inqas minn siegħa); Minhabba dan, id-dejta l-aktar affidabbli tiġi mill-analizi forensika u mill-istatistiċi nazzjonali ta' mortalità, u revizzjoni shiħa tad-dożi eċċessivi fatali assoċjati ma' dextropropoxyphene (wahdu u flimkien ma' paracetamol/caffeine) appoġġat it-thassib ewlieni tat-tossicità fatali ta' prodotti li fihom dextropropoxyphene taħt kundizzjonijiet normali ta' użu minhabba l-indiċi terapewtiku żgħir tagħhom.

Miżuri ta' Minimizzar tar-Riskji

Il-miżuri ta' Minimizzar tar-Riskji proposti mill-MAHs kienu jinkludu restrizzjoni tal-użu tal-prodott (jiġifieri bidliet fl-SPC sabiex tiġi ristretta l-popolazzjoni; daqs iżgħar tal-pakkett), tibdil fil-pożoloġija (eż. tnaqqis fil-pożoloġija fil-popolazzjoni anzjana) u ż-żieda ta' aktar twissijiet ta' sigurtà (eż. fuq l-użu konkormittanti mal-alkohol, id-dipendenza u t-tolleranza, il-kombinazzjoni ma' analgeziċi oħrajn li jaġixxu ċentralment u doża eċċessiva fit-tfal).

Madankollu ma' ġietx ikkunsidrata l-htieġa għal dejta ta' mortalità nazzjonali, u b'mod partikolari dejta tal-patoloġija forensika, biex ikun żgurat li l-miżuri ta' minimizzar tar-riskji qegħdin jaħdmu: m'huwiex possibbli li tintuża dejta miġbura bħala rutina (spontanja) sabiex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzar tar-riskji, minhabba n-nuqqas ta' rapportar sinifikanti ta' saħansitra avvenimenti avversi serji, inkluż mewt. Barra minn hekk, f'ċerti Stati Membri kien proċess diffiċli kif ukoll twil li tingabar id-dejta rilevanti għall-finijiet tar-riferiment tal-Artikolu 31, u ma' jkunx prattiku u, fi żmien medju, mhux fattibbli li wieħed jissorvelja l-effikaċja tal-attivitajiet ta' minimizzar tar-riskji f'dawn il-pajjiżi.

Minbarra t-twissijiet imsaħħa, u kontraindikazzjonijiet aktar wiesgħa, proposti minn diversi MAHs, il-proposti l-oħrajn għal bidliet fl-SPCs u fil-PLs – pereżempju, dawk li jirrigwardaw l-indikazzjoni – kienu jirriflettu l-varjazzjonijiet eżistenti madwar l-Ewropa u spiss ma' kinux konsistenti internament: pereżempju, il-proposta li l-uġiġħ kroniku għandu jkun kontraindikata b'mod espliċitu, fil-kuntest ta' SPC li jkollu wkoll struzzjonijiet rigward preskrizzjonijiet ripetuti "li m'għandhomx jaqbz u t-tliet xhur".

Miżura ta' minimizzar tar-riskji possibbli, id-daqs iżgħar tal-pakkett (eż. sa 10 pilloli biss), aktarx li ma' tkun ta' ebda benefiċċju sinifikanti fil-minimizzar tar-riskji minhabba li d-doża letali (b'mod partikolari meta tittiehed mal-alkohol) hija taħt l-10 pilloli. Barra minn hekk, mhuwiex probabbli li pakkett iżgħar, jirriżulta f'hażniet iżgħar ta' mediċina fid-dar, minhabba li pazjent li jkun qed ikun jiġi ttrattat għal uġiġħ kroniku jista' jingħata provvista ta' xahar f'darba.

Bl-istess mod, m'huwiex probabbli li l-proposti sabiex jitnaqqsu l-provvisti għal kull preskrizzjoni għal massimu ta' 15-il ġurnata, jew xahar, qabel ma' tkun meħtieġa revizzjoni minn min jippreskrivi l-mediċina, jkunu ta' xi benefiċċju sinifikanti fil-minimizzar tar-riskji: il-pazjent xorta waħda jkollu aċċess għal kwantità kbira sinifikanti li taqbez id-doża letali.

Benefiċċju-Riskju

Id-dejta disponibbli uriet effikaċja limitata biss tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene fil-kura sintomatika tal-uġiġħ. Filwaqt li xi pazjenti jsibu li dawn il-prodotti jgħinu fil-ġestjoni tal-uġiġħ, ir-riżultati minn provi kliniċi ma' jipprovdux evidenza tal-effikaċja superjuri ta' dextropropoxyphene wahdu jew flimkien ma' paracetamol, meta mqabbel ma' dozi terapewtiċi normali ta' analgeziċi sempliċi. Barra

minn hekk, in-nuqqas ta' dejta dwar l-effikaċja fuq żmien twil ma ppermettix li jsiru konklużjonijiet definiti dwar l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene bħala kura fuq żmien twil.

Għalkemm ir-rappurtar spontanju ssuġġerixxa li s-sinjali ta' sigurtà dwar id-doża eċċessiva ma kienx sinifikanti, dejta oħra aktar kompluta, b'mod partikolari minn ċentri forensiċi u minn statistiċi nazzjonali tal-mortalità kkonfermat li r-riskju ta' doża eċċessiva fatali aċċidentali taħt kundizzjonijiet normali ta' użu assoċjat ma' prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene huwa ta' thassib ewlieni, l-aktar minhabba l-indiċi terapewtiku żgħir tagħhom u l-għadd kbir ta' każijiet ta' fatalità. Iċ-ċifri differenti pprovduti mis-sorsi ta' dejta disponibbli (rapporti spontanji, ċentri forensiċi u tal-avvelenament, statistiċi nazzjonali tal-mortalità) urew, b'mod ġenerali, numru sinifikanti ta' każijiet ta' mewt li fihom dextropropoxyphene kien preżenti f'livelli tossiċi. Proporzjon sostanzjali tad-dożi eċċessivi fatali huma aċċidentali – li jseħhu taħt kundizzjonijiet normali ta' użu, għall-indikazzjoni liċenzjata ta' wġiġħ – u hemm impatt sinifikanti fuq is-saħha pubblika rigward dawn il-każijiet biss.

Minhabba l-kuntest kumpless li fih seħew każijiet ta' doża eċċessiva fatali taħt kundizzjonijiet normali ta' użu u minhabba l-indiċi terapewtiku dejjaq u l-potenzjal ta' mewt malajr, il-CHMP kien tal-opinjoni li l-attivitajiet ta' limitazzjoni tal-indikazzjoni proposti hawn fuq għall-minimizzar tar-riskji, it-tnaqqis d-daqsijiet tal-pakketti u/jew l-introduzzjoni ta' aktar avvizi ta' sigurtà u kontra-indikazzjonijiet (inklużi dawk minbarra t-Tagħrif dwar il-Prodott) mhumiex sejrin ikunu jistgħu jnaqqsu r-riskji għal livell aċċettabbli.

Fuq il-bażi tal-effikaċja limitata u r-riskju sinifikanti ta' doża eċċessiva fatali (b'mod partikolari d-dożi eċċessivi aċċidentali), il-CHMP kien tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u riskji tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene kien wiehed negattiv. Għalhekk, il-CHMP irrakkomanda li jiġu rtirati l-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq kollha għall-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene.

Grupp ta' MAHs ma qabilx mal-opinjoni li tirrakkomanda l-irtirar tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fuq is-Suq u talab għal eżami mill-ġdid tal-opinjoni.

Wara li kkunsidra r-raġunijiet dettaljati għal eżami mill-ġdid ipprovduti mill-grupp tal-MAHs bil-miktub u bi spjegazzjoni orali, is-CHMP ikkunsidra li d-disinn tal-istudju kliniku propost sabiex juri effikaċja superjuri għat-tahlita ta' dextropropoxyphene u paracetamol vs. paracetamol wahdu kien difettuż u anki prova mfassla sew tista' ma tbiddilx il-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodotti mediċinali dextropropoxypheneminhabba l-indiċi terapewtiku dejjaq.

Għalhekk, is-CHMP ikkonkludiet b'maġġoranza li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom id-dextropropoxyphene huwa negattiv u li l-Opinjoni tiegħu tal-25 ta' Ġunju 2009 ma għandhiex tiġi riveduta għal prodotti mediċinali li fihom id-dextropropoxyphene u rrakkomandat l-irtirar tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fuq is-Suq isir effettiv fi żmien il-15-il xahar li ġejjin mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni sabiex tippermetti li pazjenti li jaqilbu għal alternattivi aktar siguri, meta jiġi kkunsidrat l-użu kliniku estensiv ta' prodotti mediċinali li fihom id-dextropropoxyphene u l-espożizzjoni wiesa tal-pazjent f'xi Stati Membri.

RAGUNIJIET GHALL-IRTIRAR TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET TA' TQEGHID FIS-SUQ

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment magħmul skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata għal prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene;

- Il-Kumitat evalwa r-ragunijiet għal eżami mill-ġdid sottomess mill-grupp tal-MAHs fil-15 ta' Lulju 2009, l-informazzjoni pprovduta mill-MAHs fi spjegazzjoni orali fl-20 ta' Ottubru 2009 u d-diskussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat;

- Il-Kumitat ikkunsidra li l-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene urew biss effikaċja limitata fit-trattament sintomatiku tal-uġiġh;

- Il-Kumitat ikkunsidra wkoll li ġie rrapportat għadd sinifikanti ta' każijiet ta' mewt li fihom kien preżenti dextropropoxyphene f'livelli tossiċi li jikkonferma li r-riskju ta' doża eċċessiva fatali aċċidentali assoċjat ma' prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene u l-indiċi terapewtiku żgħir tagħhom huwa ta' thassib ewlieni;

- Il-Kumitat ikkonkluda, wara li kkunsidra d-dejta disponibbli, li r-riskju ta' doża eċċessiva fatali aċċidentali assoċjat mal-użu ta' prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene fit-trattament sintomatiku tal-uġiġh huwa hafna akbar mill-benefiċċji. Barra minn hekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-attivitajiet proposti għall-minimizzar tar-riskji ma setgħux inaqqsu r-riskji għal livell aċċettabbli.

Il-CHMP, wara li kkunsidra l-kwistjoni kif stabbilita fir-rapport ta' valutazzjoni ta' referenza mehmuż, irrakkomanda l-irtirar tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq kollha għall-prodotti mediċinali kollha imsemmijin fl-Anness I li għandu jsir effettiv fil-15-il xahar li ġejjin wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni sabiex tkun tista' tinbidel il-kura tal-pazjenti għal alternattivi aktar siguri b'mod partikolari, meta jiġi kkunsidrat l-użu kliniku estensiv tal-prodotti mediċinali li fihom dextropropoxyphene u l-esponiment kbir tal-pazjenti f'xi Stati Membri.