

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

**Dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen met vergunning voor het in de handel brengen in de Europese Unie**

<b><u>Lidstaat</u></b>	<b><u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u></b>	<b><u>Naam</u></b>	<b><u>Sterkte / dextropropoxyfeen/ paracetamol/ cafeïne</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toedieningsweg</u></b>
Griekenland	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik, Intraveneus gebruik
Griekenland	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Oplossing voor injectie	Intramusculair gebruik, Intraveneus gebruik

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE OPSCHORTING VAN DE  
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET  
EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

## **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

### **ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN DEXTROPROPOXYFEEN BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (zie bijlage I)**

Geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten (als enige werkzame stof of in combinatie met paracetamol of paracetamol/cafeïne), worden gebruikt voor de symptomatische behandeling van pijn, en zijn op dit moment in een aantal lidstaten toegelaten. De goedgekeurde indicaties in de verschillende lidstaten lopen aanzienlijk uiteen van 'matige tot ernstige pijn', 'lichte tot matige pijn' en 'acute en chronische pijn door verschillende oorzaken'.

Op grond van meldingen van bewezen fatale overdosering, uiteenlopende veiligheidsbeoordelingen en eerder genomen regulerende maatregelen in een aantal lidstaten heeft de Europese Commissie een verwijzing ingeleid krachtens artikel 31, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, teneinde deze volksgezondheidskwestie te onderzoeken voor geneesmiddelen die dextropropoxyfeen en paracetamol bevatten. Zij heeft de zaak daarom op 30 november 2007 verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

Na overweging van de voornaamste bedenkingen van het CHMP ten aanzien van de toxiciteit van dextropropoxyfeen, gezien de smalle therapeutische breedte van de stof, de bijwerkingen ervan op het cardiorespiratoire systeem en het gebrek aan informatie over het gebruik van dextropropoxyfeen als enkelvoudig geneesmiddel, stemde de Europese Commissie er op 31 maart 2009 mee in het onderwerp van de verwijzing uit te breiden en ook toegelaten geneesmiddelen die alleen dextropropoxyfeen bevatten in het onderzoek op te nemen.

Het CHMP beoordeelde zowel de gegevens die door de handelsvergunninghouders in antwoord op de bovengenoemde bedenkingen waren overgelegd, als de beschikbare gegevens uit de lidstaten met betrekking tot geneesmiddelenintoxicatie met dextropropoxyfeen en onderzoek van verdachte sterfgevallen op hun grondgebied.

#### **Werkzaamheid**

De beschikbare gegevens over de werkzaamheid zijn vanwege methodologische tekortkomingen, zoals het ontbreken van een steekproefgrootteberekening in de meerderheid van de dubbelblinde onderzoeken betreffende acute pijn, en het gebrek aan gegevens over de langetermijnwerkzaamheid, ontoereikend om het gebruik van de vaste combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol als langdurige behandeling te ondersteunen.

Hoewel de beschikbare meta-analysen grotendeels onderzoeken met eenmalige toediening omvatten, gaven deze gegevens ook nader inzicht in de werkzaamheid van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. Voor een enkele dosis van 65 mg dextropropoxyfeen bij postoperatieve pijn was de NNT (*number needed to treat*) voor het bereiken van ten minste 50 % pijnvermindering 7,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval 4,6 tot 22) in vergelijking met placebo gedurende 4-6 uur. Dit betekent dat één op de acht patiënten met pijn van matige tot ernstige intensiteit ten minste 50 % pijnvermindering zou ondervinden met 65 mg dextropropoxyfeen en dit niet zou hebben ondervonden met placebo. Voor de equivalente dosis dextropropoxyfeen in combinatie met paracetamol 650 mg, was de NNT 4,4 (3,5 tot 5,6) in vergelijking met placebo, hetgeen op een grotere werkzaamheid wijst.

Bij acute pijn bleek de vaste combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol een werkzame pijnstillert; dit is volgens verwachting, aangezien paracetamol alleen ook een werkzame pijnstillert is. Klinische onderzoeken leverden echter geen duidelijk bewijs dat de werkzaamheid van de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol groter is dan die van normale therapeutische doses paracetamol alleen. In de onderzoeken die superioriteit ten opzichte van paracetamol alleen suggereerden, werden subtherapeutische doses paracetamol gebruikt. Ibuprofen bleek bij eenmalige toediening ook werkzamer wat betreft het bestrijden van ernstige postoperatieve pijn, terwijl tramadol in deze omstandigheden even werkzaam was.

Voor chronische pijn werd aangetoond dat combinaties van paracetamol en een opioïde (zoals een vastedosiscombinatie van paracetamol en codeïnefosfaat), of een combinatie van een niet-steroïde ontstekingsremmer (NSAID) en een ander opioïde dan dextropropoxyfeen, minstens zo effectief zijn als de vaste-dosiscombinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol.

## **Veiligheid**

Het totale veiligheidsprofiel van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen is gebaseerd op uitgebreide postmarketingervaring (meer dan 40 jaar).

De meest voorkomende bijwerkingen met fatale afloop zijn lever- en galaandoeningen, huidaandoeningen, algemene aandoeningen, bloed- en lymfestelselaandoeningen, zenuwstelselaandoeningen, maag-darmstelselaandoeningen en hartaandoeningen.

Het grootste probleem met dextropropoxyfeen is echter de smalle therapeutische breedte ervan onder normale gebruiksomstandigheden: na overdosering treden snel hartritme stoornissen op (die niet kunnen worden verholpen door naxolon) alsmede voor opioïden kenmerkende bijwerkingen (zoals belemmering van de ademhaling), die vaak fataal zijn; en er zijn bewijzen dat de letaliteit hoger is dan voor bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva.

De smalle therapeutische breedte betekent dat onbedoelde overdosering onder normale gebruiksomstandigheden tot de reële mogelijkheden behoort, met name voor patiënten met bepaalde gelijktijdige medicatie of in combinatie met zelfs een kleine hoeveelheid alcohol.

Sinds de uitvoering van de herzieningen van de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk, Zweden, Frankrijk en Ierland in 2005 – waarna de vastedosiscombinatie van het middel (paracetamol + dextropropoxyfeen) uit de handel is genomen in het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Ierland – is een substantieel corpus belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie beschikbaar gekomen.

In het bijzonder hebben uitgebreidere gegevens over sterfgevallen op nationaal niveau uit Frankrijk, met name forensische toxicologieresultaten, het bewijs geleverd voor een aanzienlijk groter aantal sterfgevallen in verband met het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende middelen dan aanvankelijk geschat was.

Op vergelijkbare wijze is in Ierland na analyse in 2009 van verdere gegevens van de *Alcohol and Drugs Research Unit* van de *Health Research Board* gebleken dat er sprake was van significante onderrapportage van sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen – met letaliteitspercentages die vijftien maal hoger waren dan voorheen gemeld.

Onderzoek in het Verenigd Koninkrijk heeft ook de voordelen van terugtrekking uit de handel van dextropropoxyfeen aangetoond – met duidelijk bewijs van een daling in het aantal sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen, maar zonder enige stijging in de sterftcijfers door intoxicatie met andere ‘gewone’ pijnstillers.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het CHMP van oordeel dat de verschillende cijfers uit de diverse gegevensbronnen (spontane meldingen, forensische en vergiftigingen- en intoxicatiecentra, nationale sterftestatistieken) over het geheel genomen een aanzienlijk aantal sterfgevallen lieten zien waarbij toxische concentraties dextropropoxyfeen werden aangetroffen.

Op basis van de beschikbare gegevensbronnen was het CHMP van mening dat de spontane meldingen een forse onderschatting waren van het aantal gerapporteerde sterfgevallen in verband met dextropropoxyfeen. Het CHMP oordeelde ook dat de gegevens afkomstig van nationale vergiftigingen- en intoxicatiecentra in deze situatie eveneens van beperkte waarde zijn, aangezien dextropropoxyfeen zeer snel tot de dood kan leiden (in minder dan een uur); als een patiënt overlijdt voordat er medische hulp is, is het niet waarschijnlijk dat contact wordt opgenomen met het vergiftigingen- en intoxicatiecentrum. Dientengevolge komen de meest betrouwbare gegevens uit forensische analyses en nationale sterftestatistieken, en een compleet overzicht van de gevallen van fatale overdosering in verband met dextropropoxyfeen (alleen en in combinatie met paracetamol/cafeïne) voedde de grote ongerustheid over de fatale toxiciteit van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden als gevolg van hun smalle therapeutische breedte.

De beschikbaarheid van een parenterale formulering zou als een nieuwe therapeutische optie kunnen worden gezien, aangezien een dergelijke formulering het risico van onbedoelde overdosering (door de patiënt zelf, die vanwege gebrek aan werkzaamheid meer inneemt) en opzettelijke overdosering (afhankelijk van waar de voorraden werden bewaard) aantoonbaar zou verlagen. Het CHMP was echter van mening dat parenterale opioïden weer andere belangrijke risico's met zich brengen, zoals misbruik/afhankelijkheid en onrechtmatige verkrijging en/of gebruik, die evenzeer een bron van grote zorg zijn.

### **Risicominimaliserende maatregelen**

Tot de risicominimaliserende maatregelen die de handelsvergunninghouders hebben voorgesteld behoren beperking van het gebruik van het middel (d.w.z. wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) om de patiëntenpopulatie te beperken, verkleining van de verpakkingsgrootte), wijziging van de posologie (bv. aanpassing van de posologie bij de oudere patiëntenpopulatie) en toevoeging van verdere veiligheidswaarschuwingen (bv. wat betreft gelijktijdig gebruik met alcohol, afhankelijkheid en tolerantie, combinatie met andere centraal werkende pijnstillers en overdosering bij kinderen).

De noodzaak om nationale sterftcijfers te vergaren, en met name gegevens uit de forensische pathologie, als garantie voor de doelmatigheid van risicominimaliserende maatregelen, werd evenwel niet bestudeerd: het is niet mogelijk om routinematig verzamelde gegevens (spontane meldingen) te gebruiken om de doelmatigheid van risicominimaliserende maatregelen te beoordelen, op grond van de significante onderrapportage van zelfs ernstige bijwerkingen, zoals de dood. Bovendien is het in een aantal lidstaten zowel moeizaam als tijdrovend gebleken om relevante gegevens voor het doel van de verwijzing krachtens artikel 31 op elkaar af te stemmen. Het zou evenmin praktisch en – op de middellange termijn – haalbaar zijn om de doelmatigheid van risicobeperkende maatregelen in deze landen te volgen.

Naast de verscherpte waarschuwingen en uitgebreidere contra-indicaties, voorgesteld door de handelsvergunninghouders, betroffen de andere voorstellen voor wijziging van de SPC's en de bijsluiters – bij voorbeeld in verband met de indicatie – de in heel Europa bestaande variaties die vaak onderling niet consistent zijn.

### **Baten-risicoverhouding**

De beschikbare gegevens laten zien dat dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen slechts een beperkte werkzaamheid hebben bij de symptomatische behandeling van pijn. Hoewel sommige patiënten aangeven voor pijnbestrijding baat te hebben bij deze geneesmiddelen, kan uit de resultaten van klinische onderzoeken niet worden afgeleid dat de werkzaamheid van dextropropoxyfeen alleen of in combinatie met paracetamol groter is dan die van normale therapeutische doses van eenvoudige pijnstillers. Daarnaast was het, door gebrek aan gegevens over de langetermijnwerkzaamheid niet mogelijk definitieve conclusies te trekken over de werkzaamheid van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen als langdurige behandeling.

Hoewel het aantal spontane meldingen suggereerde dat het veiligheidssignaal voor overdosering niet significant was, bevestigden andere vollediger gegevens, in het bijzonder die afkomstig van forensische centra en nationale sterftestatistieken, dat het risico van onbedoelde fatale overdosering onder normale gebruiksomstandigheden in verband met het gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen wel degelijk een punt van grote zorg is, voornamelijk vanwege de smalle therapeutische breedte en de hoge letaliteit. De verschillende cijfers uit de beschikbare gegevensbronnen (spontane meldingen, forensische en vergiftigingen- en intoxicatiecentra, nationale sterftestatistieken) lieten over het geheel genomen een significant aantal sterfgevallen zien waarbij toxische concentraties dextropropoxyfeen werden aangetroffen. Een substantieel aandeel van de fatale overdoseringen is onbedoeld – optredend onder normale gebruiksomstandigheden voor de toegestane indicatie pijn – en er is, alleen al met betrekking tot deze gevallen, sprake van een belangrijk probleem voor de volksgezondheid.

In het licht van de complexe context waarbinnen de gevallen van fatale overdosering zich onder normale gebruiksomstandigheden voordeden, en gezien de smalle therapeutische breedte en de mogelijkheid van een snel intredende dood, oordeelde het CHMP dat de bovenvermelde voorgestelde maatregelen om risico's te minimaliseren, te weten beperking van de indicaties, verkleining van de verpakkingsgrootten en/of toevoeging van extra veiligheidswaarschuwingen en contra-indicaties (ook wanneer ze verder gaan dan de productinformatie), de risico's niet tot een aanvaardbaar niveau zouden kunnen verlagen.

Hoewel een parenterale formulering van dextropropoxyfeen als een nieuwe therapeutische optie zou kunnen worden gezien, brengen parenterale opioïden weer andere belangrijke risico's met zich, zoals misbruik/afhankelijkheid en onrechtmatige verkrijging en/of gebruik, die op dit moment gezien het gebrek aan bewijs voor werkzaamheid moeilijk te rechtvaardigen zijn.

Op grond van de beperkte werkzaamheid en het aanmerkelijke risico van fatale overdosering (met name onbedoelde overdosering), is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen negatief is. Het CHMP heeft dan ook aanbevolen om alle handelsvergunningen voor geneesmiddelen die dextropropoxyfeen bevatten, in te trekken.

Een aantal vergunninghouders was het niet eens met de aanbeveling de handelsvergunningen in te trekken en verzocht om herbeoordeling van het advies.

Na bestudering van de uitvoerige motivering voor herbeoordeling die bedoelde handelsvergunninghouders schriftelijk hebben ingediend en mondeling hebben toegelicht, was het CHMP van mening dat het voorstel voor een klinische studie die moet aantonen dat de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol werkzamer is dan enkel paracetamol, tekortkomingen vertoonde en dat zelfs een goed opgezet klinisch onderzoek de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen niet zou wijzigen gezien de smalle therapeutische breedte.

Dientengevolge concludeerde het CHMP bij meerderheid van stemmen dat de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen negatief is en dat zijn advies van 25 juni 2009 niet diende te worden gewijzigd voor oraal ingenomen of rectaal toegediende dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. Het adviseerde de effectieve intrekking van de handelsvergunningen binnen 15 maanden na het Besluit van de Commissie om patiënten gelegenheid te geven over te stappen op veiliger alternatieven, gezien het uitgebreide klinische gebruik van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen en de omvangrijke blootstelling van patiënten in sommige lidstaten.

Hoewel er een risico van overdosering met dodelijke afloop bestaat, meende het CHMP dat dit voor parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen beperkt is omdat deze in ziekenhuizen en zorginstellingen worden toegediend door artsen en verpleegkundig personeel. Bovendien zijn deze geneesmiddelen ingedeeld als narcosemiddel op medisch voorschrift (in de lidstaat waar dit middel is toegelaten) en is hiervoor geen bewijs van fatale overdosis, in het bijzonder van onbedoelde overdosering. Desalniettemin heeft het CHMP de duidelijk vastgelegde smalle therapeutische breedte bestudeerd evenals andere bekende risico's verbonden aan het gebruik van parenterale opioïden en potentieel verbonden aan het gebruik van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen, zoals misbruik en afhankelijkheid. Gezien het feit dat de werkzaamheid van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen niet vastgesteld is, heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding voor parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen negatief is en heeft het aanbevolen de handelsvergunningen op te schorten met effectiviteit binnen 15 maanden na het Besluit van de Commissie zodat personeel in de gezondheidszorg zich kan voorbereiden op een eventuele omschakeling op alternatieve middelen. Om de opschorting op te heffen moeten de handelsvergunninghouders kunnen aantonen dat de baten-risicoverhouding van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen voor een patiëntenpopulatie positief is.



## **REDENEN VOOR DE OPSCHORTING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd;
- het Comité de motivering voor herbestudering, ingediend op 15 juli 2009 door een aantal vergunninghouders, heeft beoordeeld alsmede de informatie die de vergunninghouders hebben verstrekt tijdens een mondelinge toelichting op 20 oktober 2009 en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité;
- het Comité van mening is dat de werkzaamheid van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen niet is vastgesteld;
- het Comité het risico van fatale overdosering met dextropropoxyfeen heeft bestudeerd. Het Comité heeft daarbij opgemerkt dat dit risico beperkt is voor parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen omdat deze in ziekenhuizen en zorginstellingen worden toegediend (door artsen en verpleegkundig personeel) en omdat deze geneesmiddelen zijn ingedeeld als narcosemiddel op medisch voorschrift (in de lidstaat waar het middel is toegelaten). Het CHMP heeft echter ook de smalle therapeutische breedte van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen bestudeerd. Daarnaast heeft het CHMP andere bekende risico's in verband met het gebruik van parenterale opioïden bestudeerd, zoals het risico van misbruik en afhankelijkheid;
- het Comité heeft geconcludeerd dat de risico's in verband met het gebruik van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen voor de behandeling van symptomatische pijn groter zijn dan het potentiële voordeel aangezien de werkzaamheid niet is aangetoond.

Heeft het CHMP, na bestudering van de zaak, zoals uiteengezet in het bijgevoegde beoordelingsrapport van de verwijzing, aanbevolen de handelsvergunningen voor alle parenterale geneesmiddelen genoemd in bijlage I op te schorten met effectiviteit binnen 15 maanden na het Besluit van de Commissie zodat personeel in de gezondheidszorg zich kan voorbereiden op een eventuele omschakeling op alternatieve middelen. Om de opschorting ongedaan te maken moeten de handelsvergunninghouders kunnen aantonen dat de baten-risicoverhouding van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen voor een patiëntenpopulatie positief is.

**BIJLAGE III**

**VOORWAARDE VOOR OPHEFFING VAN DE OPSCHORTING**

Om de opschorting ongedaan te maken, moeten de houders van de handelvergunning het volgende aan de nationale bevoegde autoriteit overleggen:

- bewijs van een patiëntenpopulatie bij wie de baten-risicoverhouding van parenterale dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen positief is.