

**ANEXA I**

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA  
MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u>	<u>Denumire atribuită</u>	<u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Belgia	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Cipru	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Cipru	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Cipru	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Cipru	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Franța	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Supozitor	Rectală
Franța	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Capsulă	Orală
Franța	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	Capsulă	Orală
Franța	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICIS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	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	Comprimat	Orală
Franța	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	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	Comprimat	Orală
Franța	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	Comprimat	Orală



**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Franța	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Franța	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimat	Orală
Luxemburg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Comprimat	Orală
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimat	Orală
Norvegia	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Comprimat	Orală
Portugalia	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Drajeu	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Belgia	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Danemarca	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Capsulă	Orală
Danemarca	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Comprimat filmat	Orală
Danemarca	Dansk Lægemedelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Danemarca	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Capsulă	Orală
Finlanda	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Capsulă	Orală
Finlanda	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Franța	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Comprimat	Orală

**Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană**

<b><u>Statul Membru</u></b>	<b><u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u></b>	<b><u>Denumire atribuită</u></b>	<b><u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u></b>	<b><u>Forma farmaceutică</u></b>	<b><u>Cale de administrare</u></b>
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Capsulă	Orală
Luxemburg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Olanda	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Capsulă cu eliberare modificată	Orală
Spania	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Capsulă cu eliberare prelungită	Orală
Suedia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Capsulă	Orală
Suedia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Capsulă	Orală
Suedia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Comprimat	Orală
Suedia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Comprimat	Orală

**ANEXA II**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU RETRAGEREA AUTORIZAȚIILOR DE  
INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU  
MEDICAMENTE**

## CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

### REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN DEXTROPROPOXIFENĂ (vezi anexa I)

Produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă (ca unic component sau în combinație cu paracetamol sau paracetamol/cafeină) sunt utilizate în tratamentul simptomatic al durerilor și sunt în prezent autorizate în mai multe state membre. Indicațiile autorizate variază în mod considerabil între statele membre, de la „dureri moderate până la severe” și „dureri ușoare până la moderate”, până la „dureri acute și cronice cu diverse origini”.

Pe baza dovezilor privind caracterul nociv care reies din rapoartele referitoare la cazuri de supradoză letală, a analizelor de siguranță divergente și a măsurilor de reglementare luate anterior în mai multe state membre, Comisia Europeană a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, în vederea abordării acestui aspect legat de sănătatea publică pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și paracetamol și, prin urmare, a sesizat CHMP cu privire la această chestiune la 30 noiembrie 2007.

În urma analizării preocupărilor majore exprimate de CHMP cu privire la toxicitatea dextropropoxifenei, având în vedere indicele terapeutic redus al acesteia și efectele sale adverse asupra sistemului cardio-respirator, precum și lipsa de informații în legătură cu utilizarea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifena ca unic component, Comisia Europeană a convenit la 31 martie 2009 asupra extinderii domeniului de aplicare al sesizării pentru a include și produsele medicamentoase autorizate care conțin numai dextropropoxifenă.

CHMP a examinat datele prezentate de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață ca răspuns la preocupările sus-menționate, precum și datele disponibile furnizate de către statele membre referitoare la intoxicația cu medicamente în ceea ce privește dextropropoxifena și investigațiile deceselor suspecte din țările respective.

#### **Eficacitatea**

Datele disponibile referitoare la eficacitate sunt limitate, din cauza deficiențelor metodologice precum absența unui calcul al dimensiunii eșantionului în majoritatea studiilor de tip dublu orb în durerea acută și lipsa unor date privind eficacitatea pe termen lung care să vină în sprijinul utilizării combinației fixe de dextropropoxifenă și paracetamol ca tratament prelungit.

Deși meta-analizele disponibile au inclus în cea mai mare parte studii cu doză unică, aceste date au furnizat și alte detalii referitoare la eficacitatea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă. Pentru o doză unică de dextropropoxifenă 65 mg în cazul durerilor postoperatorii, numărul necesar de tratat pentru a se beneficia de o ameliorare de cel puțin 50% a durerilor a fost 7,7 (95% interval de încredere 4,6 la 22) în comparație cu placebo într-un interval de 4-6 ore. Aceasta înseamnă că unul din opt subiecți cu dureri cu intensitate moderată până la severă prezintă o ameliorare de cel puțin 50% a durerilor cu dextropropoxifenă 65 mg, ceea ce nu s-ar întâmpla în cazul placebo. Pentru doza echivalentă de dextropropoxifenă în combinație cu paracetamol 650 mg, NNT a fost 4,4 (3,5 – 5,6) în comparație cu placebo, ceea ce indică o eficacitate mai mare.

În cazul durerilor acute, combinația fixă de dextropropoxifenă și paracetamol părea a fi un analgezic eficace, ceea ce era de așteptat, deoarece paracetamolul în monoterapie este un analgezic eficace. Cu toate acestea, din studiile clinice nu reies dovezi clare privind superioritatea eficacității combinației de

dextropropoxifenă și paracetamol în comparație cu dozele terapeutice normale de paracetamol în monoterapie, iar studiile care au sugerat superioritatea față de paracetamol în monoterapie au utilizat doze subterapeutice de paracetamol. De asemenea, s-a demonstrat că ibuprofenul este mai eficient, în doză unică, în tratamentul durerilor postoperatorii severe, iar tramadolul este la fel de eficient în acest context.

În durerile cronice, alte combinații între paracetamol și un opioid (precum combinația cu doză fixă de paracetamol și fosfat de codeină) sau o combinație între un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) și un alt opioid decât dextropropoxifenă s-au dovedit a avea cel puțin aceeași eficacitate ca a combinației fixe de dextropropoxifenă și paracetamol.

## **Siguranța**

Profilul general de siguranță al produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă se bazează pe o experiență îndelungată post-comercializare (peste 40 de ani).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu urmări fatale au fost tulburările hepatobiliare, afecțiunile cutanate, tulburările generale, tulburările sistemului sanguin și limfatic, tulburările sistemului nervos, tulburările gastrointestinale și tulburările cardiace.

Principalul motiv de îngrijorare legat de siguranță este însă faptul că dextropropoxifenă are un indice terapeutic foarte redus în condiții normale de utilizare: în urma unei supradoze, aritmiile cardiace (care nu sunt reversibile prin utilizarea naloxonei) și reacțiile adverse asociate opioidelor (cum ar fi depresia respiratorie) au un debut rapid și sunt adesea letale – există dovezi că rata de cazuri fatale este mai mare decât, de exemplu, în cazul antidepresivelor triciclice.

Din cauza indicelui terapeutic redus, posibilitatea unei supradoze accidentale este reală în condiții normale de utilizare, în special pentru pacienții care iau anumite medicații concomitent sau în combinație chiar cu o cantitate mică de alcool.

De când au fost efectuate evaluările raportului risc/beneficiu pentru produse care conțin dextropropoxifenă în Regatul Unit, Suedia, Franța și Irlanda în 2005 – în urma cărora produsul combinat în doză fixă (paracetamol + dextropropoxifenă) a fost retras de pe piață în Regatul Unit, Suedia și Irlanda – un volum substanțial de noi informații privind siguranța au devenit disponibile.

În special, date mai cuprinzătoare referitoare la mortalitate la nivel național din Franța, în special rezultate medico-legale de toxicologie, au furnizat dovezi privind un număr semnificativ mai mare de decese asociate cu utilizarea produselor care conțin dextropropoxifenă decât se estimase în prealabil.

În mod similar, în Irlanda, analiza din 2009 a unor date suplimentare de la Unitatea de cercetare în domeniul alcoolului și drogurilor a Comisiei de cercetare în domeniul sănătății a relevat o subraportare semnificativă a deceselor asociate produselor care conțin dextropropoxifenă – indicând rate de cazuri fatale de cincisprezece ori mai mari decât se raportase în prealabil.

De asemenea, cercetările desfășurate în Regatul Unit au demonstrat beneficiile retragerii de pe piață a dextropropoxifenei – cu dovezi clare ale scăderii numărului de decese asociate cu dextropropoxifenă, fără a crește mortalitatea datorată intoxicației cu alte analgezice des întâlnite.

După analizarea tuturor datelor disponibile, CHMP a considerat că cifrele diferite furnizate de sursele de date (rapoarte spontane, centre de medicină legală și toxicologie, statistici naționale privind mortalitatea) au demonstrat în general un număr semnificativ de decese în cazul cărora dextropropoxifenă este prezentă la niveluri toxice.

Pe baza surselor de date disponibile, CHMP a formulat un aviz potrivit căruia raportările spontane au subestimat în mod semnificativ numărul de decese raportate asociate cu dextropropoxifena. CHMP a considerat, de asemenea, că datele colectate de la centrele toxicologice naționale prezintă neajunsuri în această situație, deoarece dextropropoxifena poate provoca decesul extrem de rapid (în mai puțin de o oră); dacă un pacient moare înainte de a ajunge să primească îngrijiri medicale, este foarte puțin probabil ca centrul toxicologic să fie contactat. Din această cauză, cele mai fiabile date provin din analiza medico-legală și din statisticile naționale referitoare la mortalitate, iar analiza completă a supradozelor letale asociate cu dextropropoxifena (în monoterapie și în combinație cu paracetamol/cafeină) susține motivul major de îngrijorare în ceea ce privește toxicitatea letală a produselor care conțin dextropropoxifenă în condiții normale de utilizare din cauza indicelui terapeutic redus al acestora.

### **Măsuri de reducere la minimum a riscurilor**

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață au inclus restricționarea utilizării produsului (respectiv, modificări aduse RCP-ului pentru limitarea populației, reducerea dimensiunilor ambalajului), modificarea dozajului (de exemplu, reducerea dozelor la populația în vârstă) și adăugarea de atenționări suplimentare privind siguranța (de exemplu, cu referire la utilizarea împreună cu alcool, dependență și toleranță, asocierea cu alte analgezice cu acțiune centrală și supradozajul la copii).

Cu toate acestea, nu s-a acordat atenție necesității datelor referitoare la mortalitate la nivel național și, în special a datelor medico-legale de patologie, pentru a asigura că eventualele măsuri de reducere la minimum a riscurilor funcționează: nu este posibilă utilizarea de date colectate în mod obișnuit (spontane) pentru a evalua eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, din cauza subraportării semnificative chiar și a reacțiilor adverse grave, inclusiv a deceselor. În plus, în unele state membre, colaționarea datelor relevante în scopul procedurii de sesizare inițiate în temeiul articolului 31 a fost dificilă și de durată și nu ar fi practic și, pe termen mediu, fezabil să se monitorizeze eficacitatea activităților de reducere la minimum a riscurilor în aceste țări.

În afară de atenționările mai severe și de contraindicațiile mai extinse propuse de mai mulți titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață, celelalte propuneri de modificare a RCP-urilor și prospectelor – de exemplu, în ceea ce privește indicația – au reflectat variațiile existente pe teritoriul Europei și adesea nu erau omogene la nivel intern: de exemplu, propunerea ca durerea cronică să fie în mod explicit contraindicată în contextul unui RCP ce conține, de asemenea, instrucțiuni în legătură cu prescripțiile repetate „care nu ar trebui să depășească trei luni”.

O măsură posibilă de reducere la minimum a riscurilor, reducerea dimensiunilor ambalajului (de exemplu, la doar 10 comprimate), nu este de natură să prezinte beneficii semnificative în ceea ce privește reducerea la minimum a riscurilor, întrucât doza letală (în special, asociată cu alcool) este mai mică de 10 comprimate. În plus, este puțin probabil ca o dimensiune redusă a ambalajului să aibă drept rezultat stocuri mai mici de medicație la domiciliu, întrucât unui pacient tratat pentru durere cronică i s-ar putea da de la început rezerva pe o lună.

În mod similar, propunerile de limitare a rezervelor pentru fiecare prescripție la maxim 15 zile sau o lună, înainte să fie necesară evaluarea de către medicul care prescrie medicamentul, nu sunt de natură să prezinte beneficii semnificative în ceea ce privește reducerea la minimum a riscurilor: pacientul va avea în continuare acces la o cantitate semnificativă care depășește doza letală.

## Raportul beneficiu-risc

Datele disponibile au arătat doar o eficacitate limitată a produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă în tratamentul simptomatic al durerilor. În timp ce unii pacienți consideră că aceste produse sunt adecvate în tratamentul durerilor, rezultatele studiilor clinice nu oferă dovezi privind eficacitatea superioară a dextropropoxifenei în monoterapie sau în combinație cu paracetamolul, în comparație cu dozele terapeutice normale de analgezice simple. De asemenea, lipsa datelor privind eficacitatea pe termen lung nu a permis formularea unor concluzii clare în ceea ce privește eficacitatea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă ca tratament pe termen lung.

Deși raportările spontane au sugerat că semnalul privind siguranța în legătură cu supradozarea nu a fost semnificativ, alte date mai complete, în special provenind de la centre de medicină legală, și statistici naționale privind mortalitatea, confirmând că riscul de supradoză letală accidentală în condiții normale de utilizare asociat cu produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă reprezintă un motiv major de îngrijorare, în special din cauza indicelui terapeutic redus al acestora și ratei de cazuri fatale. Cifrele diferite furnizate de sursele disponibile de date (rapoarte spontane, centre de medicină legală și toxicologie, statistici naționale privind mortalitatea) au arătat în general un număr semnificativ de decese în cazul cărora dextropropoxifena este prezentă la niveluri toxice. O proporție substanțială de supradoze letale sunt accidentale – care se produc în condiții normale de utilizare, pentru indicația de durere autorizată – și există un impact semnificativ asupra sănătății publice doar în ceea ce privește aceste cazuri.

Având în vedere contextul complex în care au avut loc cazurile de supradoză letală în condiții normale de utilizare și având în vedere indicele terapeutic redus și posibilitatea producerii rapide a decesului, CHMP a formulat un aviz potrivit căruia activitățile propuse mai sus de minimizare a riscurilor privind restrângerea indicației, reducerea dimensiunilor ambalajului și/sau introducerea unor atenționări privind siguranța și a unor contraindicații suplimentare (inclusiv a celor care nu intră în categoria informațiilor referitoare la produs) nu ar putea reduce riscurile la un nivel acceptabil.

Pe baza eficacității limitate și a riscurilor semnificative de supradoză letală (în special, supradoză accidentală), CHMP a formulat un aviz potrivit căruia raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă este negativ. Prin urmare, CHMP a recomandat retragerea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă.

Un grup de titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață nu a fost de acord cu avizul care recomanda retragerea autorizațiilor de introducere pe piață și a cerut reexaminarea avizului.

După ce a analizat motivele detaliate pentru reexaminare furnizate în scris și în cadrul explicației orale de grupul format din titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP a considerat că structura studiului clinic propus pentru a demonstra superioritatea eficacității combinației de dextropropoxifenă și paracetamol față de paracetamol în monoterapie este deficitară și nici măcar un studiu bine conceput nu ar schimba raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă, având în vedere indicele terapeutic redus.

În consecință, CHMP a hotărât cu majoritate de voturi că raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă este negativ și că avizul său din 25 iunie 2009 nu trebuie revizuit pentru produsele medicamentoase orale/rectale care conțin dextropropoxifenă și a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață, aceasta urmând să intre în vigoare în următoarele 15 luni de la decizia Comisiei, pentru a permite trecerea pacienților la alternative mai sigure, având în vedere utilizarea clinică pe scară largă a produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și expunerea mare a pacienților în anumite state membre.



## MOTIVE PENTRU RETRAGEREA AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea efectuată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă;
- Comitetul a analizat motivele pentru reexaminare prezentate de un grup format din titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață la 15 iulie 2009, informațiile furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cadrul explicației orale din 20 octombrie 2009 și dezbaterile științifice din cadrul Comitetului;
- Comitetul a considerat că produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă au prezentat doar o eficacitate limitată în tratamentul simptomatic al durerii;
- Comitetul a considerat, de asemenea, că a fost raportat un număr semnificativ de decese în cazul cărora dextropropoxifenă este prezentă la niveluri toxice, ceea ce confirmă că riscul de supradoză letală accidentală asociat cu produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și indicele terapeutic redus al acestora reprezintă un motiv major de îngrijorare;
- Comitetul a considerat că, având în vedere datele disponibile, riscul de supradoză letală accidentală asociat cu utilizarea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă în tratamentul simptomatic al durerii este mai mare decât beneficiile limitate. În plus, Comitetul a considerat că activitățile propuse pentru minimizarea riscurilor nu au putut reduce riscurile la un nivel acceptabil.

În urma analizării problemei astfel cum se prezintă în raportul anexat privind evaluarea sesizării, CHMP a recomandat retragerea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase orale/rectale la care se face referire în anexa I, aceasta urmând să intre în vigoare în următoarele 15 luni de la decizia Comisiei, pentru a permite trecerea pacienților la alternative mai sigure, în special având în vedere utilizarea clinică pe scară largă a produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și expunerea mare a pacienților în anumite state membre.