

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА, КОЛИЧЕСТВО НА АКТИВНОТО
ВЕЩЕСТВО В ДОЗОВА ЕДИНИЦА, ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛИ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-ЧЛЕНКИ**

Лекарствени продукти, съдържащи декстропропксифен, с разрешение за употреба в рамките на Европейския съюз

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество / декстропропксифен/ парацетамол/ кофеин</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>
Гърция	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение, Интравенозно приложение
Гърция	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Инжекционен разтвор	Интрамускулно приложение, Интравенозно приложение

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА СПИРАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА
УПОТРЕБА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ДЕКСТРОПРОПОКСИФЕН (вж. Приложение I)

Лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен (като единствена съставка или в комбинация с парацетамол или парацетамол/кофеин), се използват за симптоматично лечение на болка и понастоящем са одобрени в няколко държави-членки. Одобрените показания в държавите-членки се различават значително от „умерена до силна болка“, „лека до умерена болка“ до „остри и хронични болки от различен произход“.

Въз основа на данни за нежелани събития от доклади за случаи на фатално предозиране, различаващи се прегледи на безопасността и предишни регулаторни мерки, предприети в няколко държави-членки, с цел да се разгледа този значим за общественото здраве въпрос Европейската комисия открива процедура по сезиране по член 31, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен и парацетамол и съответно сезира СНМР по въпроса на 30 ноември 2007 г.

След като взема предвид основните опасения на СНМР относно токсичността на декстропропосифен поради тесния му терапевтичен индекс и нежелани ефекти върху сърдечната и дихателната система, както и липсата на данни от употребата на продукти с единствена съставка декстропропосифен, на 31 март 2009 г. Европейската комисия се съгласява да разшири обхвата на процедурата по сезиране и да включи одобрените лекарствени продукти, съдържащи само декстропропосифен.

СНМР разглежда представената от ПРУ информация, засягаща гореспоменатите проблеми, както и наличната информация от държави-членки за лекарствени отравяния с участието на декстропропосифен и разследването на съмнителни смъртни случаи в тези страни.

Ефикасност

Наличните данни за ефикасността са ограничени поради методологични недостатъци, напр. липса на изчисления за размера на извадката в повечето двойно-слепи проучвания за остра болка и липса на данни за дългосрочната ефикасност в подкрепа на употребата на установена комбинация от декстропропосифен и парацетамол за продължително лечение.

Въпреки че повечето налични мета-анализи включват проучвания с еднократни дози, тези данни предоставят също допълнителна информация за ефикасността на лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен. При употребата на еднократна доза декстропропосифен от 65 mg за лечение на следоперативна болка, необходимият брой лекувани за поне 50% облекчение на болката е 7,7 (95% доверителен интервал 4,6 до 22), сравнено с плацебо за 4-6 часа. Това означава, че един на всеки осем пациенти с умерена до силна болка ще изпита поне 50% облекчение на болката при лечение с 65 mg декстропропосифен – нещо, което не би се случило при лечение с плацебо. За същата доза декстропропосифен, комбинирана с 650 mg парацетамол, необходимият брой лекувани е 4,4 (3,5 до 5,6), което показва по-висока ефикасност от плацебо.

При остра болка фиксираната комбинация декстропропосифен и парацетамол е ефективен аналгетик, което се очаква поради факта, че парацетамол сам по себе си е ефективен аналгетик. Въпреки това няма категорични доказателства от клинични изпитвания за по-високата ефикасност на комбинацията декстропропосифен и парацетамол в сравнение с нормалните терапевтични дози парацетамол; изпитванията, които предполагат превъзходство на самостоятелната терапия с

парацетамол, използват субтерапевтични дози парацетамол. Ибупрофен също показва по-висока ефективност при самостоятелна употреба за лечение на остра следоперативна болка; трамадол е еднакво ефективен при тези условия.

При хронична болка други комбинации на парацетамол и опиоиден аналгетик (комбинация от парацетамол и кодеин фосфат във фиксирани дози) или комбинация от нестероидно противовъзпалително средство и опиоиден аналгетик, различен от декстропропксифен, показват ефективност поне колкото тази на фиксираната комбинация декстропропксифен и парацетамол.

Безопасност

Всички показатели за безопасност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропксифен, се основават на дълъг опит след пускане в употреба (над 40 години).

Най-често докладваните нежелани реакции с фатален изход включват хепато-билиарни нарушения, кожни нарушения, общи нарушения, нарушения на кръвта и лимфната система, нарушения на нервната система, стомашно-чревни нарушения и сърдечни нарушения.

Въпреки това основното опасение по отношение на безопасността на декстропропксифен е тесния терапевтичен индекс в нормални условия на употреба: след предозиране, сърдечни аритмии (които не могат да бъдат спрени с помощта на налоксон), като нежеланите реакции при употреба на опиати (напр. респираторна депресия) настъпват бързо и често са смъртоносни – налични са доказателства, че смъртността е по-висока например от тази при трицикличните антидепресанти.

Тесният терапевтичен индекс означава, че случайното предозиране е реална възможност в нормални условия на употреба, особено при пациенти, приемащи определени съпътстващи лекарства или когато употребата е придружена с алкохол, дори и в малки количества.

След проведените през 2005 г. прегледи на съотношението полза/риск на съдържащите декстропропксифен лекарства в Швеция, Обединеното кралство, Франция и Ирландия, довели до изтегляне от употреба на комбинираното лекарство с фиксирана доза (парацетамол + декстропропксифен) в Швеция, Обединеното кралство и Ирландия, се появи значително количество нова и важна информация за неговата безопасност.

По-специално, съобщените от Франция по-изчерпателни данни за смъртността на национално ниво, а именно резултати от съдебномедицински токсикологични прегледи, представят доказателства за значително по-висок брой смъртни случаи, свързани с употребата на лекарствата, съдържащи декстропропксифен, отколкото се е очаквало преди това.

Подобно на това, анализът на допълнителни данни, извършен през 2009 г. от Звено по изследвания на употребата на алкохол и наркотици към Националния съвет по изследвания в Ирландия разкрива значителен брой недокладвани смъртни случаи, свързани със съдържащи декстропропксифен лекарства, което сочи към увеличение с петнадесет пъти на смъртните случаи, в сравнение със съобщените преди това данни.

В допълнение, изследвания в Обединеното кралство доказват ползите от изтеглянето на декстропропксифен от употреба, като са налични категорични доказателства за спад в броя на смъртните случаи, свързани с декстропропксифен, без да се увеличава смъртността от отравяне с други широко използвани аналгетици.

След преразглеждане на наличните данни СНМР заключава, че данните, предоставени от различните източници (спонтанни доклади, съдебномедицински и токсикологични центрове, национални статистики за смъртността), показват значителен брой смъртни случаи, при които декстропропоксифен е наличен в токсични нива.

Въз основа на наличните източници на информация СНМР счита, че спонтанните доклади значително подценяват броя на докладваните смъртни случаи, свързани с декстропропоксифен. Също така СНМР счита, че в този случай данните, събрани от националните токсикологични центрове, са също с ограничена стойност поради това, че декстропропоксифен може да предизвика смърт много бързо (за по-малко от час); ако пациентът почине, преди да се извика лекар, е малко вероятно токсикологичните центрове да бъдат уведомени. Поради това най-стойностните данни са от съдебномедицинските анализи и от националните статистики за смъртност. Пълният анализ на фаталните предозирания, свързани с декстропропоксифен (самостоятелно или в комбинация с парацетамол/кофеин), е в подкрепа на основния проблем за смъртоносна токсичност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, при нормални условия на употреба, дължаща се на тесния им терапевтичен индекс.

Наличието на парентерална лекарствена форма може да се разглежда като допълнителна терапевтична възможност, тъй като несъмнено ще намали риска от случайно предозирание (от пациента, който приема по-голямо количество от лекарството поради липсата на ефикасност) и от нарочно предозирание (в зависимост от това къде се съхранява лекарството). Въпреки това СНМР счита, че парентералните опиоидни аналгетици сами по себе си носят допълнителен значителен риск, като злоупотреба/зависимост и използване за странични цели, което също е важен проблем.

Мерки за минимизиране на риска

Предложените от ПРУ мерки за минимизиране на риска включват ограничаване на употребата на лекарството (т.е. промени в КХП за ограничаване на популацията; намаляване на размера на опаковката), промяна в дозировката (като намаляване на дозировката при пациенти в старческа възраст) и добавяне на допълнителни предупреждения, свързани с безопасната употреба (напр. по отношение на едновременната употреба с алкохол, зависимостта и поносимостта, комбинирането с аналгетици с общо действие и предозирането при деца).

Не е обърнато внимание обаче на необходимостта от събиране на данни за смъртността на национално ниво и по-специално данни от съдебномедицинската патология, за да се гарантира, че мерките за минимизиране на риска са ефективни: не е възможно рутинно събираните (спонтанни) данни да се използват за оценка на ефективността на мерките за минимизиране на риска поради значителния дял несъобщени случаи дори на тежки нежелани събития, вкл. смъртни случаи. В допълнение, в някои държави-членки съпоставянето на данни за целите на процедурата по сезиране съгласно член 31 се оказва трудно и времеемко, като наблюдаването на дейностите за минимизиране на риска в тези страни би било непрактично и неосъществимо в средносрочен аспект.

Освен засилените предупреждения и разширените противопоказания, предложени от някои ПРУ, останалите предложения за промени в КХП и листовките, напр. по отношение на показанията, отразяват разликите в различните страни в Европа, като често самите предложения са непоследователни.

Съотношение полза/риск

Наличните данни показват само ограничена ефикасност на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, за симптоматично лечение на болка. Някои пациенти намират тези продукти за ефикасни за третиране на болка, но от друга страна, резултатите от клиничните изпитвания не предоставят доказателства за по-високата ефикасност на декстропропоксифен, прилаган самостоятелно или в комбинация с парацетамол, спрямо нормалните терапевтични дози на обикновените аналгетици. Освен това липсата на данни за дългосрочна ефикасност не дава възможност да се направят крайни заключения за ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, като дългосрочно лечение.

Въпреки че спонтанните доклади предполагат, че сигналът за опасност от предозиране не е значим, други по-пълни данни, в частност от съдебномедицински центрове и национални статистики за смъртността, потвърждават, че рискът от случайно фатално предозиране при нормални условия на употреба, свързан с лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, е важен проблем, основно поради тесния им терапевтичен индекс и високата смъртност. Данните, предоставени от различните налични източници (спонтанни доклади, съдебномедицински и токсикологични центрове, национални статистики за смъртността), показват като цяло значителен брой смъртни случаи, при които декстропропоксифен е наличен в токсични нива. Значителен дял от фаталните предозирания са случайни, настъпват при нормални условия на употреба за разрешеното показание за болка, като дори само по отношение на тези случаи се наблюдава значително въздействие върху общественото здраве.

С оглед на сложния контекст, в който възникват случаите на фатално предозиране при нормални условия на употреба и с оглед на тесния терапевтичен индекс и риска от бързо настъпване на смърт, СНМР счита, че предложените по-горе дейности за минимизиране на риска, като намаляване на показанията, намаляване на обема на опаковките и/или въвеждане на допълнителни предпазни предупреждения и противопоказания (включително тези извън информацията за продукта), не биха могли да намалят риска до приемливо ниво.

Въпреки че парентералната лекарствена форма на декстропропоксифен може да се разглежда като друга допълнителна терапевтична възможност, парентералните опиоиди сами по себе си носят значителен допълнителен риск като злоупотреба/зависимост и използване за странични цели, които е трудно да се оправдаят, при условие че липсват доказателства за ефикасността.

Въз основа на ограничената ефикасност и значителния риск от фатално предозиране (по-специално случайно предозиране) СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, е отрицателно. Поради това СНМР препоръчва прекратяване на всички разрешения за употреба на лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен.

Група ПРУ не е съгласна със становището, препоръчващо прекратяване на разрешенията за употреба, и изисква преразглеждане на становището.

След като разглежда подробните основания за преразглеждане, предоставени от групата на ПРУ в писмен и устен вид, СНМР счита, че моделът на предложеното клинично проучване за доказване на по-високата ефикасност на комбинацията декстропропоксифен и парацетамол в сравнение с терапия само с парацетамол съдържа недостатъци, като дори добре замислено проучване не би променило съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропоксифен, като се има предвид тесния терапевтичен индекс.

Поради това СНМР заключава с мнозинство, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен е отрицателно и че неговото становище от 25 юни 2009 г. за лекарствените продукти, съдържащи декстропропосифен за перорално/ректално приложение, не подлежи на преразглеждане и предвид широката употреба в клиничната практика на съдържащи декстропропосифен лекарствени продукти и широката експозиция към лекарството на пациентите в държавите-членки, препоръчва прекратяването на разрешенията за употреба да се осъществи в рамките на 15 месеца след публикуване на решението на Комисията с цел да се даде възможност на пациентите да преминат към други, по-безопасни лекарства.

СНМР счита, че въпреки риска от фатално предозирание, той е ограничен при съдържащите декстропропосифен парентерални лекарства като се има предвид, че този вид лекарства се прилагат в болнични условия (от здравни специалисти) и че са класифицирани като наркотични продукти по предписание (в държавите-членки, в които продуктът е разрешен), както и че липсват доказателства за фатално предозирание и по-специално за случайно предозирание. Независимо от това СНМР взе предвид добре установения тесен терапевтичен индекс, както и други известни рискове, свързани с употребата на парентерални опиати и потенциално свързани с употребата на декстропропосифен, като злоупотреба и зависимост, и като се има предвид че не е установена ефикасността на съдържащите декстропропосифен парентерални лекарства, СНМР заключава, че съотношението полза/риск за съдържащите декстропропосифен парентерални лекарствени продукти е отрицателно и препоръчва спиране на разрешенията за употреба, което да се осъществи в рамките на 15 месеца след публикуване на решението на Комисията с оглед на това да се даде възможност на здравните специалисти да се подготвят за евентуално преминаване към други лечения. За да бъде оттеглено спирането е необходимо притежателите на разрешения за употреба да предоставят доказателства за популация пациенти, при които съотношението полза/риск за съдържащите декстропропосифен лекарствени продукти е положително.

ОСНОВАНИЯ ЗА СПИРАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема под внимание процедурата по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи декстропропосифен;
- Комитетът извършва оценка на основанията за преразглеждане, посочени от група ПРУ на 15 юли 2009 г., устно представената информация от ПРУ на 20 октомври 2009 г. и научното обсъждане в рамките на комитета,
- Комитетът взема под внимание фактът, че не е доказана ефикасността на съдържащите декстропропосифен парентерални лекарства,
- Комитетът разгледа риска от фатално предозирание с декстропропосифен. Комитетът отбелязва, че рискът е ограничен при съдържащите декстропропосифен парентерални лекарства като се има предвид, че този вид лекарства се прилагат в болнични условия (от здравни специалисти) и че са класифицирани като наркотични продукти по предписание (в държавите-членки, в които продуктът е разрешен). Въпреки това СНМР подчерта тесния терапевтичен индекс на съдържащите декстропропосифен лекарства. В допълнение СНМР разгледа други известни рискове, свързани с употребата на парентерални опиати, като риска от злоупотреба и зависимост.
- Комитетът заключава, че рисковете, свързани с употребата на съдържащите декстропропосифен парентерални лекарства за лечение на симптоматична болка надвишават потенциалните ползи, тъй като ефикасността не е доказана.

СНМР, след като разгледа проблема в приложения доклад за оценка на процедурата по сезиране, препоръчва спиране на разрешенията за употреба за всички парентерални лекарствени продукти, посочени в Приложение I, което следва да се осъществи в рамките на 15 месеца след публикуване на решението на Комисията с оглед на това да се даде възможност на здравните специалисти да се подготвят за преминаване към други лечения. За да бъде отменено спирането е необходимо притежателите на разрешения за употреба да предоставят доказателства за популация пациенти, при които съотношението полза/риск за съдържащите декстропропосифен парентерални лекарствени продукти е положително.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
УСЛОВИЯ ЗА ОТМЯНА НА СПИРАНЕТО

За да бъде отменено спирането, е необходимо притежателите на разрешения за употреба да представят пред националните компетентни органи следното:

- доказателства за популация пациенти, при които съотношението полза/риск за съдържащите декстропропксифен парентерални лекарствени продукти е положително.