

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU (LIEKOCHE), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén s povolením na uvedenie na trh v Európskej únii

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila/ dextropropoxyfén/ paracetamol/ kofeín</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Grécko	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie, Intravenózne použitie
Grécko	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injekčný roztok	Intramuskulárne použitie, Intravenózne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZASTAVENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE
LIEKU NA TRH PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH DEXTROPROPOXYFÉN (pozri prílohu I)

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén (ako jedinú zložku alebo v kombinácii s paracetamolom alebo paracetamolom/kofeínom) sa používajú na symptomatickú liečbu bolesti a v súčasnosti sú povolené v niekoľkých členských štátoch. Schválené indikácie sa v rámci členských štátov značne odlišujú, napríklad „stredná až silná bolesť“, „mierna až stredná bolesť“ a „akútna a chronická bolesť rôzneho pôvodu“.

Európska komisia na základe dôkazov o škodlivosti predložených v správach o smrteľnom predávkovaní, v rozdielnych posudkoch týkajúcich sa bezpečnosti a na základe predchádzajúceho regulačného opatrenia podniknutého v niekoľkých členských štátoch iniciovala postup podľa článku 31 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení s cieľom riešiť tento problém, ktorý sa týka verejného zdravia, v prípade liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a paracetamol, a preto 30. novembra 2007 predložila túto záležitosť výboru CHMP.

Európska komisia po zvážení hlavných výhrad výboru CHMP týkajúcich sa toxicity dextropropoxyfénu, so zreteľom na jeho úzky terapeutický index a nežiaduce účinky na kardiorespiračný systém, ako aj na nedostatok informácií o používaní monozložkových liekov obsahujúcich dextropropoxyfén, dňa 31. marca 2009 schválila rozšírenie rozsahu konania tak, aby zahŕňalo aj povolené lieky obsahujúce len dextropropoxyfén.

Výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh na riešenie uvedených výhrad, ako aj dostupné údaje z členských štátov týkajúce sa otravy liekom, ktorý obsahuje dextropropoxyfén, a vyšetrovania podozrivých úmrtí v týchto krajinách.

Účinnosť

Dostupné údaje o účinnosti sú obmedzené v dôsledku metodologických nedostatkov, ako je napríklad neprítomnosť výpočtu veľkosti vzorky vo väčšine dvojito zaslepených štúdií skúmajúcich akútnu bolesť a nedostatok údajov o dlhodobej účinnosti na podporu používania pevnej kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu pri dlhodobej liečbe.

Hoci dostupné metaanalýzy zväčša zahŕňali štúdie skúmajúce jednu dávku, tieto údaje tiež poskytli ďalší pohľad na účinnosť liekov obsahujúcich dextropropoxyfén. Pri použití jednej 65 mg dávky dextropropoxyfénu pri pooperačnej bolesti počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa dosiahlo aspoň 50 % zmiernenie bolesti v porovnaní s placebom v priebehu 4 – 6 hodín, predstavoval 7,7 (95 % interval spoľahlivosti 4,6 až 22). To znamená, že v prípade jedného z ôsmich pacientov s bolesťou strednej až silnej intenzity sa dosiahne aspoň 50 % zmiernenie bolesti pomocou dávky 65 mg dextropropoxyfénu, ku ktorému by nedošlo v prípade podávania placeba. Pri rovnakej dávke dextropropoxyfénu v kombinácii s paracetamolom v množstve 650 mg bol počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, v porovnaní s placebom 4,4 (3,5 až 5,6), z čoho vyplýva vyššia účinnosť. Pri rovnakej dávke dextropropoxyfénu v kombinácii s paracetamolom v množstve 650 mg bol počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť, v porovnaní s placebom 4,4 (3,5 až 5,6), z čoho vyplýva vyššia účinnosť.

Zdá sa, že v prípade akútnej bolesti je pevná kombinácia dextropropoxyfénu a paracetamolu účinným analgetikom; tento výsledok možno predpokladať, keďže samotný paracetamol je účinné analgetikum. Klinické skúšky však neposkytujú jasný dôkaz o lepšej účinnosti kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu v porovnaní s bežnými terapeutickými dávkami paracetamolu samotného; v skúškach,

z ktorých vyplýva lepšia účinnosť ako v prípade samotného paracetamolu, sa použili subterapeutické dávky paracetamolu. Preukázalo sa tiež, že jedna dávka ibuprofenu je pri liečbe silnej pooperačnej bolesti účinnejšia; tramadol je v týchto podmienkach rovnako účinný.

Ukázalo sa, že pri chronickej bolesti sú iné kombinácie paracetamolu a opiátu (napríklad pevná dávka kombinácie paracetamolu a fosfátu kodeínu) alebo kombinácia nesteroidného protizápalového lieku (NSAID) a iného opiátu, ako je dextropropoxyfén, najmenej také účinné ako pevná kombinácia dextropropoxyfenu a paracetamolu.

Bezpečnosť

Celkový profil bezpečnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén je založený na rozsiahlych skúsenostiach po uvedení lieku na trh (viac ako 40 rokov).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie s následkom smrti zahŕňali poruchy pečene a žlčových ciest, kožné ochorenia, celkové poruchy, poruchy krvi a lymfatického systému, poruchy nervového systému, ochorenia gastrointestinálneho traktu a poruchy srdcovej činnosti.

V prípade dextropropoxyfenu je však najväčšou výhradou týkajúcou sa bezpečnosti to, že má v normálnych podmienkach použitia veľmi úzky terapeutický index: pri predávkovaní dochádza k rýchlemu nástupu srdcovej arytmie (ktorú nie je možné zvrátiť pomocou naloxónu) a opioidným vedľajším účinkom (napr. útlm dýchania), ktoré sú často smrteľné. Existuje dôkaz, že miera letality je vyššia ako napríklad v prípade tricyklických antidepresívach.

Úzky terapeutický index znamená, že náhodné predávkovanie je v normálnych podmienkach používania reálne, predovšetkým u pacientov, ktorí súčasne užívajú určité lieky, alebo v prípade kombinácie dokonca aj s malým množstvom alkoholu.

Keďže v Spojenom kráľovstve, vo Švédsku, Francúzsku a v Írsku sa v roku 2005 uskutočnili preskúmania pomeru prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén – v dôsledku čoho bola z trhu v Spojenom kráľovstve, vo Švédsku a v Írsku stiahnutá kombinácia pevne stanovených látok (paracetamol + dextropropoxyfén), došlo k sprístupneniu významného množstva nových informácií o bezpečnosti.

Predovšetkým komplexnejšie údaje o mortalite na vnútroštátnej úrovni z Francúzska, konkrétne výsledky forennej toxikológie, poskytli dôkaz o výrazne väčšom počte úmrtí súvisiacich s používaním liekov obsahujúcich dextropropoxyfén, ako sa pôvodne odhadovalo.

Podobne v Írsku sa prostredníctvom analýzy uskutočnenej v roku 2009, ktorá sa týkala ďalších údajov, ktoré predložilo oddelenie pre výskum v oblasti alkoholu a drog (ktoré je súčasťou rady pre výskum v oblasti zdravia), dospelo k tomu, že údaje týkajúce sa počtu úmrtí súvisiacich s liekmi obsahujúcimi dextropropoxyfén boli veľmi podhodnotené – miera úmrtnosti bola pätnásťnásobne vyššia, ako sa pôvodne udávalo.

Výskumom v Spojenom kráľovstve sa takisto preukázal prínos stiahnutia dextropropoxyfenu z trhu, pričom sa predložil jasný dôkaz o poklese počtu úmrtí súvisiacich s dextropropoxyfénom, avšak bez toho, aby došlo k zvýšeniu úmrtnosti v dôsledku otravy spôsobenej inými bežnými analgetikami.

Výbor CHMP po preskúmaní všetkých dostupných údajov usúdil, že rôzne číselné údaje, ktoré sa nachádzajú v zdrojoch údajov (spontánne hlásenia, forenzné centrá a centrá otravy liekom, vnútroštátne štatistiky úmrtnosti), preukázali celkovo značne vysoký počet úmrtí, pri ktorých bol dextropropoxyfén prítomný v toxických hladinách.

Výbor CHMP bol na základe dostupných zdrojov údajov toho názoru, že v spontánných hláseniach bol výrazne podhodnotený počet hlásených úmrtí spojených s dextropropoxyfénom. Výbor CHMP tiež usúdil, že údaje získané z vnútroštátnych centier pre otravu liekmi majú v tejto situácii tiež obmedzenú hodnotu, pretože dextropropoxyfén môže zapríčiniť smrť mimoriadne rýchlo (za menej ako jednu hodinu); ak pacient zomrie skôr ako príde lekárska pomoc, nie je pravdepodobné, že bude kontaktované centrum pre otravu liekmi. Najspôľahlivejšie údaje preto pochádzajú z forenznnej analýzy a vnútroštátnych štatistík úmrtnosti a úplný prieskum smrteľných prípadov predávkovania spojených s dextropropoxyfénom (samotným a v kombinácii s paracetamolom/kofeínom) podporil závažné obavy týkajúce sa smrteľnej toxicity liekov obsahujúcich dextropropoxyfén v normálnych podmienkach používania dôsledku ich úzkeho terapeutického indexu.

Dostupnosť parenterálneho prípravku by sa mohla považovať za ďalšiu terapeutickú voľbu, pretože by mohla preukázateľne znížiť riziko náhodného predávkovania (keď pacient užije viac lieku z dôvodu nízkej účinnosti) a zámerného predávkovania (v závislosti od toho, kde sa uchovávali zásoby lieku). Výbor CHMP však usúdil, že pôvodné opiáty nesú so sebou ďalšie významné riziká, napríklad zneužívanie/závislosť, čo je tiež závažná výhrada.

Opatrenia na minimalizáciu rizika

Súčasťou opatrení na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh, bolo obmedzenie používania lieku (t. j. zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku s cieľom obmedziť populáciu, zmenšenie veľkosti balenia), úprava dávkovania (napr. zníženie dávkovania u staršej populácie) a začlenenie nových bezpečnostných varovaní (napr. o súčasnom užívaní alkoholu, závislosti a tolerancie, kombinácii s ďalšími centrálnie pôsobiacimi analgetikami a o predávkovaní u detí).

Nezohľadnila sa však potreba údajov o úmrtnosti na vnútroštátnej úrovni, predovšetkým údajov forenznnej patológie, s cieľom zabezpečiť fungovanie opatrení na minimalizáciu rizika: nie je možné použiť bežne zhromažďované (spontánne) údaje na hodnotenie účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika, a to vzhľadom na výrazne nedostatočné oznamovanie dokonca aj vážnych nežiaducich účinkov vrátane úmrtia. Okrem toho v niektorých členských štátoch bolo zhromažďovanie príslušných údajov na účely postupu podľa článku 31 zložité a časovo náročné a monitorovanie účinnosti činnosti na minimalizáciu rizika v týchto krajinách by bolo nepraktické a zo strednodobého hľadiska nerealizovateľné.

Okrem zdôraznených upozornení a rozsiahlejších kontraindikácií, ktoré navrhli niektorí držiteľia povolení na uvedenie lieku na trh, sa v ďalších návrhoch zmien v súhrnoch charakteristických vlastností lieku a písomných informáciách pre používateľov, napr. pokiaľ ide o indikáciu, odzrkadlili existujúce nezrovnalosti v rámci Európy, pričom tieto návrhy boli často interne nejednotné.

Pomer prínosu a rizík

Z dostupných údajov vyplynula len obmedzená účinnosť liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri symptomatickej liečbe bolesti. Hoci niektorí pacienti považujú tieto lieky za užitočné pri liečbe bolesti, výsledky z klinických skúšok neposkytujú dôkaz o lepšej účinnosti dextropropoxyfenu samotného alebo v kombinácii s paracetamolom, v porovnaní s bežnými terapeutickými dávkami jednoduchých analgetík. Pre nedostatok údajov o dlhodobej účinnosti okrem toho nebolo možné vyvodiť žiadne definitívne závery o účinnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén pri dlhodobej liečbe.

Hoci zo spontánných hlásení vyplynulo, že bezpečnostný signál pri predávkovaní nie je významný, iné úplnejšie údaje, najmä z forezných centier a vnútroštátnych štatistík úmrtnosti, potvrdili, že riziko náhodného smrteľného predávkovania za normálnych podmienok používania spojeného s liekmi obsahujúcimi dextropropoxyfén vyvoláva vážne obavy, najmä v dôsledku ich úzkeho terapeutického indexu a vysokej úmrtnosti. Odlišné číselné údaje, ktoré sa nachádzajú v dostupných zdrojoch údajov

(spontánne hlásenia, forenzné centrá a centrá pre otravu liekmi, vnútroštátne štatistiky mortality), preukázali celkovo značne vysoký počet úmrtí, pri ktorých bol dextropropoxyfén prítomný v toxických hladinách. V mnohých prípadoch smrteľného predávkovania ide o náhodné predávkovanie (ku ktorému dochádza za normálnych podmienok používania pre schválenú indikáciu bolesti) a dochádza k značnému vplyvu na verejné zdravie, pokiaľ ide o tieto prípady samotné.

Výbor CHMP bol vzhľadom na zložitý kontext, v ktorom sa vyskytli prípady smrteľného predávkovania za normálnych podmienok používania, a vzhľadom na úzky terapeutický index a potenciál rýchlej smrti toho názoru, že uvedené navrhnuté opatrenia na minimalizáciu rizika týkajúce sa zúženia indikácie, zmenšenie veľkosti balenia a/alebo zavedenie ďalších upozornení v súvislosti s bezpečnosťou a kontraindikáciami (vrátane kontraindikácií, ktoré nie sú uvedené v informácii o lieku) by nedokázali znížiť toto riziko na prijateľnú úroveň.

Hoci parenterálna zmes dextropropoxyfénu by sa mohla považovať za ďalšiu terapeutickú voľbu, parenterálne opiáty nesú so sebou ďalšie významné riziká, napríklad zneužívanie/závislosť, ktoré by sa zrejme ťažko odôvodňovali v tomto prípade, so zreteľom na nedostatočný dôkaz o účinnosti.

Výbor CHMP bol na základe obmedzenej účinnosti a významného rizika smrteľného predávkovania (predovšetkým náhodné prípady predávkovania) toho názoru, že pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén je negatívny. Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť všetky povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dextropropoxyfén.

Skupina držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh nesúhlasila so stanoviskom, v ktorom sa odporúčalo pozastaviť povolenia na uvedenie lieku na trh a požadovala jeho opätovné preskúmanie.

Po zvážení detailných dôvodov na opätovné preskúmanie, ktoré písomne a v rámci ústneho vysvetlenia predložila skupina držiteľov povolenia na uvedenie na trh, sa výbor CHMP domnieval, že navrhovaná klinická štúdia na preukázanie väčšej účinnosti kombinácie dextropropoxyfénu a paracetamolu v porovnaní s paracetamolom samotným bola chybná a že ani dobre navrhnutá štúdia by nezmenila pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén, pokiaľ ide o úzky terapeutický index.

Výbor CHMP preto dospel k väčšinovému názoru, že pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén je negatívny a že jeho stanovisko vydané 25. júna 2009 by sa nemalo meniť pre perorálne/rektálne lieky obsahujúce dextropropoxyfén a odporučil, aby stiahnutie povolení na uvedenie lieku na trh nadobudlo účinnosť do 15 mesiacov od rozhodnutia Komisie, aby sa umožnil pacientom prechod na bezpečnejšiu alternatívu, vzhľadom na extenzívne klinické použitie liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a rozsiahlu expozíciu pacientov v niektorých členských krajinách.

Napriek tomu, že existuje riziko smrteľného predávkovania, výbor CHMP usúdil, že je obmedzení pre parenterálne lieky obsahujúce dextropropoxyfén, a to vzhľadom na podávanie v rámci zdravotníckych zariadení (podávané zdravotníckymi odborníkmi) a na klasifikáciu týchto liekov ako narkotík na lekárske predpis (v členských štátoch, kde je tento liek už povolený) a nedostatok dôkazov smrteľného predávkovania najmä v prípade náhodného predávkovania. Napriek tomu výbor CHMP takisto zohľadnil dokázaný úzky terapeutický index, ako aj ďalšie dobre známe riziká súvisiace s používaním parenterálnych opiátov a potenciálne súvisiace s používaním parenterálneho dextropropoxyfénu, ako je zneužitie a závislosť, a vzhľadom na to, že účinnosť liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén nebola stanovená, výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizík pre lieky obsahujúce parenterálny dextropropoxyfén bol negatívny a odporučil dočasne pozastaviť platnosť povolení na uvedenie lieku na trh do 15 mesiacov od rozhodnutia Komisie, aby sa zdravotnícki pracovníci mohli pripraviť na prípadný prechod na iné alternatívy. Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh budú musieť predložiť dôkazy o populácii pacientov, v ktorej je pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén pozitívny, aby sa dočasné pozastavenie zrušilo.

ODŮVODNENIE POZASTAVENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH

Keďže

- Výbor CHMP zväžil konanie podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v znení zmien a doplnení o liekoch obsahujúcich dextropropoxyfén,
- Výbor vyhodnotil dôvody na opätovné preskúmanie, ktoré 15. júla 2009 predložila skupina držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh, skupina držiteľov povolenia poskytla informácie počas ústneho vysvetlenia 20. októbra 2006 a počas vedeckej rozpravy v rámci výboru,
- Výbor usúdil, že účinnosť liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén nebola stanovená,
- Výbor zväžil riziko smrteľného predávkovania dextropropoxyfénom. Výbor poznamenal, že toto riziko je obmedzené pre lieky obsahujúce parenterálny dextropropoxyfén, a to vzhľadom na podávanie v rámci zdravotníckych zariadení (podávané zdravotníckymi odborníkmi) a klasifikáciu týchto liekov ako narkotík na lekárske predpis (v členských štátoch, kde je tento liek už povolený). Výbor CHMP však zbral na vedomie úzky terapeutický index liekov obsahujúcich dextropropoxyfén. Okrem toho výbor CHMP zväžil ďalšie známe riziká súvisiace s používaním parenterálnych opiátov, ako je napr. riziko zneužívania a závislosti,
- Výbor dospel k názoru, že riziká súvisiace s používaním liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén v rámci liečby symptomatickej bolesti boli väčšie než možný prínos, pretože účinnosť nebola preukázaná.

Výbor CHMP po zvážení okolností uvedených v priloženej správe o hodnotení konania odporučil do 15 mesiacov od rozhodnutia Komisie pozastaviť všetky povolenia na uvedenie všetkých parenterálnych liekov, ktoré sa uvádzajú v prílohe I, na trh, aby sa zdravotnícki pracovníci mohli pripraviť na prípadný prechod na použitie iných alternatív. Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh budú musieť predložiť dôkazy z populácie pacientov, v ktorej je pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén pozitívny, aby sa dočasné pozastavenie zrušilo.

PRÍLOHA III
PODMIENKA NA ZRUŠENIE POZASTAVENIA

Na zrušenie dočasného pozastavenia musia držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh poskytnúť príslušným vnútroštátnym orgánom tieto informácie:

- dôkaz o populácii pacientov, v ktorej je pomer prínosu a rizík liekov obsahujúcich parenterálny dextropropoxyfén pozitívny.