

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

Zdravila z dovoljenjem za promet v Evropski uniji, ki vsebujejo dekstropropoksifen

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost/ dekstropropoksifen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Grčija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Raztopina za injiciranje	Intramuskularna uporaba, Intravenska uporaba
Grčija	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Raztopina za injiciranje	Intramuskularna uporaba, Intravenska uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO DEKSTROPROPOKSIFEN (glejte Dodatek I)

Zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen (kot edino sestavino ali v kombinaciji s paracetamolom ali paracetamolom in kofeinom) se uporabljajo za simptomatsko zdravljenje bolečine in so trenutno odobrena v več državah članicah. V državah članicah so v odobrenih indikacijah velike razlike, in sicer segajo od „zmerne do hude bolečine“, „blage do zmerne bolečine“ do „akutne in kronične bolečine različnega izvora“.

Na osnovi dokazov o škodljivih učinkih iz poročil o smrtnih izidih zaradi prevelikih odmerkov, različnih varnostnih pregledih in preteklih regulativnih ukrepov, opravljenih v več državah članicah, je Evropska komisija za obravnavo tega vprašanja javnega zdravja sprožila napotitveni postopek po členu 31(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen in paracetamol, in je zato dne 30. novembra 2007 napotila zadevo na CHMP.

Po obravnavi pglavitnih zadržkov CHMP glede toksičnosti dekstropropoksifena in ob upoštevanju njegovega ozkega terapevtskega indeksa ter njegovih neželenih učinkov na srčno-dihalni sistem ter pomanjkanja podatkov o uporabi zdravil z dekstropropoksifenom kot edino sestavino, se je Evropska komisija dne 31. marca 2009 odločila razširiti obseg napotitvenega postopka z vključitvijo odobrenih zdravil, ki vsebujejo le dekstropropoksifen.

CHMP je pregledal podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili za obravnavo zgoraj omenjenih zadržkov, ter razpoložljive podatke držav članic o zastrupitvah z zdravili, ki vsebujejo dekstropropoksifen, in o preiskavah sumljivih smrtnih primerov v posameznih državah.

Učinkovitost

Razpoložljivi podatki o učinkovitosti so omejeni zaradi metodoloških pomanjkljivosti, kot sta odsotnost izračuna velikosti vzorca v večini dvojno slepih študij akutne bolečine in pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti v podporo uporabi fiksne kombinacije dekstropropoksifena in paracetamola za dolgoročno zdravljenje.

Čeprav so bile v razpoložljive metaanalize večinoma vključene študije enojnih odmerkov, pa ti podatki omogočajo dodaten vpogled v učinkovitost zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen. Za enojni odmerek dekstropropoksifena 65 mg za postoperativno bolečino je bilo število bolnikov, potrebnih za doseganje koristi vsaj 50-odstotnega olajšanja bolečine, 7,7 (95-odstotni interval zaupanja od 4,6 do 22) v primerjavi s placebom v obdobju 4–6 ur. To pomeni, da bi se vsakemu osmemu preiskovancu z bolečino zmerne do hude intenzivnosti z dekstropropoksifenom 65 mg bolečina zmanjšala za najmanj 50 %, kar se ne bi zgodilo s placebom. Za enakovreden odmerek dekstropropoksifena v kombinaciji s paracetamolom 650 mg je bila vrednost NNT 4,4 (od 3,5 do 5,6) v primerjavi s placebom, kar kaže na večjo učinkovitost.

Pokazalo se je, da je za akutno bolečino fiksna kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola učinkovit analgetik; to je pričakovano, saj je paracetamol tudi sam učinkovit analgetik. Vendar iz kliničnih preskušanj ni jasnega dokaza, da je kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola učinkovitejša od običajnih terapevtskih odmerkov samega paracetamola; v preskušanjih, ki so pokazala večjo učinkovitost od samega paracetamola, so uporabljali subterapevtske odmerke paracetamola. Za ibuprofen so dokazali, da je v enojnem odmerku učinkovitejši pri obvladovanju hude postoperativne bolečine, pri čemer je enako učinkovit tudi tramadol.

Pri kronični bolečini pa so za druge kombinacije paracetamola in opioida (kot je fiksna kombinacija odmerkov paracetamola in kodein fosfata) ali kombinacijo nesteroidnega protivnetnega zdravila (NSAID) in opioida, ki ni dekstropropoksifen, dokazali, da so vsaj tako učinkovite kot fiksna kombinacija dekstropropoksifena in paracetamola.

Varnost

Skupni varnostni profil zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, temelji na obsežnih izkušnjah, pridobljenih, odkar je zdravilo na trgu (več kot 40 let).

Najpogosteje opisani neželeni učinki s smrtnim izidom so bila obolenja jeter, žolčnika in žolčevodov, bolezni kože, splošne težave, bolezni krvi in limfnega sistema, bolezni živčevja, bolezni prebavil in srčne bolezni.

Vendar pa je z vidika varnosti največja skrb, ki jo povzroča dekstropropoksifen ta, da ima v normalnih pogojih uporabe zelo ozek terapevtski indeks: preveliki odmerki, srčne aritmije (ki jih ni mogoče ublažiti z naloksonom) in neželeni učinki opioidov (kot je respiratorna depresija) nastopijo hitro in so pogosto usodni. V zvezi s tem obstajajo dokazi, da je stopnja smrtnosti višja, kot na primer pri tricikličnih antidepresivih.

Ozek terapevtski indeks pomeni, da je nenamerno preveliko odmerjanje realna možnost v normalnih pogojih uporabe, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo določena sočasna zdravljenja ali pri zaužitju že majhne količine alkohola.

Odkar so v Združenem kraljestvu, na Švedskem, v Franciji in na Irskem leta 2005 opravili pregled razmerja med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, kar je povzročilo umik zdravil s kombinacijo fiksnih odmerkov (paracetamol + dekstropropoksifen) s tržišč v Združenem kraljestvu, na Švedskem in Irskem, je bila dana na razpolago obsežna količina pomembnih novih informacij o varnosti.

Zlasti iz Francije so obsežni podatki o smrtnosti na nacionalni ravni, in sicer pomembni forenzični toksikološki rezultati, zagotovili dokaz o znatno večjem številu smrtnih primerov, povezanih z uporabo zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, kot so domnevali prej.

Podobno je na Irskem leta 2009 analiza dodatnih podatkov iz Enote za raziskave alkohola in drog odbora za zdravstvene raziskave razkrila precejšnje število smrti, povezanih z uporabo zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, ki niso bile sporočene, kar kaže na petnajstkrat višjo stopnjo smrtnosti, kot je bila sporočena.

Raziskava v Združenem kraljestvu je pokazala koristi umika dekstropropoksifena s trga: zmanjšanje števila smrti, povezanih z dekstropropoksifenom, je bilo jasno razvidno, hkrati pa število smrtnih primerov zaradi zastrupitev z drugimi običajnimi analgetiki ni naraslo.

CHMP je po pregledu vseh razpoložljivih podatkov menil, da so različne številke iz virov podatkov (spontanih poročil, forenzičnih centrov, centrov za zastrupitve, nacionalnih statistik umrljivosti) skupno pokazale precejšnje število smrti, pri katerih je bil dekstropropoksifen prisoten v toksičnih ravneh.

CHMP je na osnovi razpoložljivih virov podatkov menil, da spontana poročila bistveno podcenjujejo število sporočenih smrti, povezanih z dekstropropoksifenom. CHMP je menil, da so podatki, zbrani iz nacionalnih centrov za zastrupitve, v tem primeru omejeni, saj lahko dekstropropoksifen povzroči smrt zelo hitro (v roku ene ure). Če bolnik umre pred zdravniško pomočjo, centri za zastrupitve verjetno niso obveščeni. Zaradi tega najbolj zanesljivi podatki izhajajo iz forenzičnih analiz in nacionalnih statistik umrljivosti, celoten pregled primerov prevelikih odmerkov s smrtnim izidom, povezanih z

dekstropropoksifenom (samim ali v kombinaciji s paracetamolom/kofeinom), pa podpira poglobitni zadržek, ki zadeva smrtno toksičnost zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen ob normalnih pogojih uporabe zaradi njegovega ozkega terapevtskega indeksa.

Razpoložljivost parenteralne formulacije se lahko vzame kot ponudba dodatne terapevtske možnosti, saj bi mogoče zmanjšala tveganje nenamerne prevelikega odmerka (da bi bolnik vzel več zdravila zaradi pomanjkanja učinkovitosti) in namernega prevelikega odmerka (odvisno od mesta hrambe zalog). Vendar je CHMP menil, da parenteralni opiodi sami po sebi pomenijo precejšnja dodatna tveganja, kot so zloraba/odvisnost in rekreativna uporaba, ki so tudi poglobiten razlog za zaskrbljenost.

Ukrepi za zmanjšanje tveganja

Ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom so omejitve uporabe zdravila (tj. sprememba v povzetku glavnih značilnosti zdravila za omejitve populacije, manjša velikost pakiranja), sprememba odmerjanja (tj. manjše odmerjanje pri starejši populaciji) ter dodatna varnostna opozorila (npr. o sočasni uporabi alkohola, odvisnosti in toleranci, kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi analgetiki ter prevelikem odmerjanju pri otrocih).

Vendar pa se ni upoštevalo, da so potrebni nacionalni podatki o smrtnosti, zlasti forenzični patološki podatki, da bi zagotovili, da ukrepi za zmanjšanje tveganja delujejo: rutinsko zbranih (spontanih) podatkov za ocenjevanje učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja ni mogoče uporabiti, ker so celo resni neželeni učinki, vključno s smrtjo, nezadostno sporočeni. Poleg tega je bila v nekaterih državah primerjava ustreznih podatkov za namene napotitve iz člena 31 težka in dolgotrajna, zato bi bilo v teh državah spremljanje učinkovitosti dejavnosti za zmanjšanje tveganja nepraktično in srednjeročno celo neizvedljivo.

Poleg okrepljenih opozoril in podrobnejših kontraindikacij, ki so jih predlagali nekateri imetniki dovoljenja za promet, so bile iz drugih predlaganih sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, na primer v zvezi z indikacijo, razvidne razlike, ki obstajajo po Evropi, ki pogosto niti notranje niso bile dosledne.

Razmerje med koristmi in tveganji

Iz razpoložljivih podatkov je razvidna le omejena učinkovitost zdravil z dekstropropoksifenom pri simptomatskem zdravljenju bolečine. Čeprav nekaterim bolnikom ta zdravila koristijo pri obvladovanju bolečine, pa rezultati kliničnih preskušanj ne dokazujejo, da bi bila učinkovitost samega dekstropropoksifena, ali v kombinaciji s paracetamolom, večja v primerjavi z običajnimi terapevtskimi odmerki preprostih analgetikov. Poleg tega pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti ne omogoča dokončnih zaključkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen, za dolgoročno zdravljenje.

Čeprav so spontana poročila kazala, da varnostni signal v zvezi s prevelikim odmerjanjem ni pomemben, so drugi, popolnejši podatki, zlasti iz forenzičnih centrov in nacionalnih statistik umrljivosti, potrdili, da je tveganje nenamerne prevelikega odmerka s smrtnim izidom ob normalnih pogojih uporabe, povezano z zdravili z dekstropropoksifenom, poglobiten zadržek, zlasti zaradi ozkega terapevtskega indeksa in visoke smrtnosti ob uporabi teh zdravil. Različne številke iz razpoložljivih virov podatkov (spontanih poročil, forenzičnih centrov, centrov za zastrupitve, nacionalnih statistik umrljivosti) so skupno pokazale precejšnje število smrti, pri katerih je dekstropropoksifen prisoten v toksičnih ravneh. Precejšen delež primerov prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom je nenamern in se zgodi ob normalnih pogojih uporabe za odobreno indikacijo bolečine, vendar je vpliv na javno zdravje že samo v zvezi s temi primeri pomemben.

Zaradi zapletenega ozadja primerov prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom ob normalnih pogojih uporabe ter ozkega terapevtskega indeksa in možnosti hitre smrti je CHMP menil, da zgoraj predlagani ukrepi zmanjšanja tveganja, tj. zoženje indikacije, zmanjšanje velikosti pakiranja in/ali uvedba dodatnih varnostnih opozoril ter kontraindikacij (vključno s takimi, ki niso našteje v informacijah o zdravilu) ne bi zmanjšali tveganja na sprejemljivo raven.

Čeprav lahko parenteralno formulacijo dekstropoksifena jemljemo kot ponudbo dodatne terapevtske možnosti, parenteralni opiodi sami po sebi pomenijo precejšnja dodatna tveganja, kot so zloraba/odvisnost in rekreativna uporaba, kar je v tem primeru težko utemeljiti, če upoštevamo pomanjkanje dokazov o učinkovitosti.

Na osnovi omejene učinkovitosti in pomembnega tveganja prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom (zlasti nenamernega) je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji zaradi zdravil z dekstropoksifenom negativno. Zato je priporočil umik vseh dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo dekstropoksifen.

Skupina imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom se ni strinjala s priporočilom o umiku dovoljenja za promet z zdravilom in je zahtevala ponovno presojo mnenja.

Odbor CHMP je po proučitvi podrobnih razlogov za ponovno presojo, ki so jih pisno in z ustno razlago navedli imetniki dovoljenja za promet, menil, da je bila zasnova predlagane klinične študije, ki bi dokazala večjo učinkovitost kombinacije dekstropoksifena in paracetamola v primerjavi s paracetamolom samim, pomankljiva, in da tudi dobro zasnovana klinična študija ne bi spremenila razmerja med koristmi in tveganji pri zdravilih, ki vsebujejo dekstropoksifen, glede na njihov ozek terapevtski indeks.

Zato je CHMP z večino glasov zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji pri zdravilih, ki vsebujejo dekstropoksifen, negativno, da mnenja o zdravilih, ki vsebujejo dekstropoksifen za peroralno/rektalno uporabo z dne 25. junija 2009 ni potrebno ponovno pregledati in je priporočil, da se dovoljenja za promet z zdravilom umaknejo v 15 mesecih od odločbe Komisije, da se glede na obsežno klinično uporabo zdravil, ki vsebujejo dekstropoksifen in velikega števila bolnikov, ki so temu zdravilu izpostavljeni v državah članicah, bolnikom omogoči prehod na varnejša alternativna zdravila.

Čeprav obstaja verjetnost prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom, je CHMP menil, da je omejena le na zdravila, ki vsebujejo parenteralni dekstropoksifen, saj se zdravilo običajno prejema v bolnišnici (in ga daje usposobljeno zdravstveno osebje), ta zdravila pa so razvrščena kot narkotiki, ki se dobijo na recept (v državi članici, kjer je zdravilo odobreno), in ker ni dovolj dokazov o smrtnih izidih, zlasti pri nenamernem prevelikem odmerjanju. Kljub temu pa je CHMP upošteval ozek terapevtski indeks, kot tudi druga znana tveganja, povezana z uporabo parenteralnih opiodov in potencialno povezana z uporabo parenteralnega dekstropoksifena, kot sta zloraba in odvisnost. Ker učinkovitost zdravil, ki vsebujejo parenteralni dekstropoksifen, ni bila dokazana, je CHMP zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravila, ki vsebujejo parenteralni dekstropoksifen, negativno, in je priporočil, da se dovoljenja za promet z zdravilom umaknejo v 15 mesecih od odločbe Komisije, kar bi zdravstvenim delavcem omogočilo, da se pripravijo na prehod na alternativno zdravilo. Da bi umik dovoljenj za promet prenehal veljati, bi morali njihovi imetniki predložiti dokaze o bolnikih, pri katerih je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravil s parenteralnim dekstropoksifenom pozitivno.

PODLAGA ZA UMIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo dekstropropoksifen;
- Odbor je ocenil razloge za ponovno presojo, ki jih je dne 15. julija 2009 predložila skupina imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ustno razlago imetnikov dovoljenj za promet z dne 20. oktobra 2009 in znanstveno razpravo v okviru Odbora;
- Odbor je menil, da učinkovitost zdravil, ki vsebuje parenteralni dekstropropoksifen, ni bila ugotovljena;
- Odbor je obravnaval tveganje prevelikega odmerjanja s smrtnim izidom z dekstropropoksifenom. Odbor je menil, da je za zdravila, ki vsebujejo parenteralni dekstropropoksifen, omejeno, saj se običajno prejema v bolnišnici (in ga daje usposobljeno zdravstveno osebje), poleg tega so ta zdravila razvrščena kot narkotiki, ki se dobijo na recept (v državi članici, kjer je zdravilo odobreno). Vendar pa je CHMP upošteval ozek terapevtski indeks zdravil, ki vsebujejo dekstropropoksifen. Poleg tega je CHMP upošteval druga znana tveganja, povezana z uporabo parenteralnih opioidov, kot sta tveganje zlorabe in odvisnost;
- Odbor je zaključil, da tveganja, povezana z uporabo zdravil, ki vsebujejo parenteralni dekstropropoksifen pri zdravljenju simptomatske bolečine presegajo morebitne koristi, saj učinkovitost ni bila dokazana.

CHMP je po obravnavi zadeve, kakor je navedena v priloženem ocenjevalnem poročilu napotitvenega postopka, priporočil umik dovoljenj za promet z vsemi parenteralnimi zdravili, navedenimi v Dodatku I, kar se izvede v 15 mesecih od odločbe Komisije, s čimer bo zdravstvenim delavcem omogočeno, da se pripravijo na morebiten prehod na alternativna zdravila. Da bi umik dovoljenj za promet prenehal veljati, bi morali njihovi imetniki predložiti dokaze o bolnikih, pri katerih je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravil s parenteralnim dekstropropoksifenom pozitivno.

DODATEK III
POGOJI ZA PREKLIC UMIKA

Da bi umik dovoljenj za promet prenehal veljati, bi morali njihovi imetniki nacionalnim pristojnim organom predložiti naslednje:

- dokaz o bolnikih, pri katerih je razmerje med koristmi in tveganji pri uporabi zdravila s parenteralnim dekstropropoksifenom pozitivno.