

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen registrované v Evropské unii

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla / dextropropoxyfen/ paracetamol/ kofein</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Řecko	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání, Intravenózní podání
Řecko	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injekční roztok	Intramuskulární podání, Intravenózní podání

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNUTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH DEXTROPROPOXYFEN (viz příloha I)

Léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen (samotný nebo v kombinaci s paracetamolem nebo paracetamolem/kofeinem) se používají k symptomatické léčbě bolesti a jsou v současnosti registrovány v několika členských státech. Schválené indikace se v různých členských státech výrazně liší, od „středně závažná až závažná bolest“, přes „mírná až středně závažná bolest“ až po „akutní a chronické bolesti různých původů“.

Vzhledem k tomu, že existují důkazy o škodlivosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen a paracetamol ve zprávách o smrtelných případech předávkování, na základě různých posudků jeho bezpečnosti a s ohledem na předchozí zásahy, které učinily vnitrostátní regulační orgány v několika členských státech, zahájila Evropská komise postup předložení záležitosti k posouzení podle čl. 31 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění za účelem projednání této otázky veřejného zdraví a záležitost byla proto dne 30. listopadu 2007 předložena výboru CHMP.

Evropská komise zvážila hlavní obavy výboru CHMP týkající se toxicity dextropropoxyfenu, která je dána jeho úzkým terapeutickým indexem a jeho nežádoucími účinky na kardiovaskulární a respirační systém, a dále nedostatku informací o užívání léčivých přípravků obsahujících jako jedinou léčivou látku dextropropoxyfen a dne 31. března 2009 schválila, aby byl rozsah předložení záležitosti k posouzení rozšířen také na registrované léčivé přípravky obsahující pouze dextropropoxyfen.

Výbor CHMP se zabýval výše zmíněnými obavami, a přezkoumal proto údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci a také dostupné údaje z členských států týkající se otrav léky, které obsahují dextropropoxyfen, a vyšetřování podezřelých úmrtí v těchto státech.

Účinnost

Dostupné údaje o účinnosti jsou omezené kvůli metodologickým nedostatkům, jako například neprovedení výpočtu velikosti vzorku ve většině dvojitě zaslepených studií při akutní bolesti a nedostatku údajů o dlouhodobé účinnosti, které by podpořily užívání fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu jako dlouhodobé léčby.

Ačkoliv dostupné metaanalýzy zahrnovaly většinou jen studie jednorázových dávek, poskytly tyto údaje další přehled o účinnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen. U jednorázové dávky dextropropoxyfenu 65 mg podávané při pooperační bolesti byl počet pacientů, které je třeba léčit, aby byla přínosem léčby nejméně 50% úleva od bolesti, 7,7 (95% interval spolehlivosti 4,6 až 22) ve srovnání s placebem v průběhu 4–6 hodin. Znamená to, že každý osmý subjekt s bolestí středně závažné až závažné intenzity by po podání dextropropoxyfenu 65 mg pocíťoval nejméně 50% úlevu od bolesti a takovou úlevu by po podání placeba nepocíťoval. U ekvivalentní dávky dextropropoxyfenu v kombinaci s paracetamolem 650 mg byl počet pacientů, které je třeba léčit, ve srovnání s placebem 4,4 (3,5 až 5,6), což značí vyšší účinnost.

Při akutní bolesti se fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu zdála být účinným analgetikem, což lze očekávat, protože samotný paracetamol je účinným analgetikem. Z klinických studií však nevyplyvá jasný důkaz, že kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu je účinnější než normální terapeutické dávky samotného paracetamolu. Studie, které naznačovaly, že tato kombinace je účinnější než samotný paracetamol, používaly subterapeutické dávky paracetamolu. Také se prokázalo, že

ibuprofen je v jednorázové dávce při zvládnání závažné pooperační bolesti účinnější; tramadol byl v tomto uspořádání stejně účinný.

U chronické bolesti bylo prokázáno, že jiné kombinace paracetamolu a opioidu (jako například fixní kombinace dávek paracetamolu a fosfátu kodeinu) nebo kombinace nesteroidního protizánětlivého léčiva (NSAID) a opioidu jiného než dextropropoxyfen jsou minimálně stejně účinné jako fixní kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu.

Bezpečnost

Profil celkové bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen vychází z rozsáhlých zkušeností po uvedení léčiva na trh (více než 40 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky se smrtelnými následky patřily hepatobiliární poruchy, kožní poruchy, celkové poruchy, poruchy krve a lymfatického systému, poruchy nervového systému, gastrointestinální poruchy a srdeční poruchy.

V případě dextropropoxyfenu však nejzávažnější obavu ohledně bezpečnosti vzbuzuje jeho velmi úzký terapeutický index za běžných podmínek použití: při předávkování dochází k rychlému nástupu srdeční arytmie (kterou nelze odvrátit použitím naloxonu) a opioidním vedlejším účinkům (například ztíženému dýchání), které jsou často smrtelné – existují důkazy, že míra případů náhodného předávkování se smrtelnými následky je vyšší než například u tricyklických antidepresiv.

Úzký terapeutický index znamená, že náhodné předávkování je za běžných podmínek použití reálné, zejména u pacientů, kterým jsou současně podávány specifické léčivé přípravky, nebo v případě kombinace s alkoholem, a to i s malým množstvím.

Vzhledem k tomu, že ve Spojeném království, Švédsku, Francii a Irsku došlo v roce 2005 k přezkoumání poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen, po němž byla z trhu ve Spojeném království, Švédsku a Irsku stažena fixní dávka kombinovaného přípravku (paracetamol + dextropropoxyfen), objevilo se značné množství důležitých nových informací týkajících se bezpečnosti.

Zejména vyčerpávající údaje o úmrtnosti na vnitrostátní úrovni pocházející z Francie, zvláště výsledky forenzní toxikologie, poskytly důkazy o výrazně vyšším počtu úmrtí souvisejících s používáním léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen, než se původně odhadovalo.

Podobně v Irsku se prostřednictvím analýzy provedené v roce 2009, která se týkala dalších údajů, které předložilo oddělení pro výzkum v oblasti alkoholu a drog (které je součástí rady pro výzkum v oblasti zdraví) dospělo k tomu, že údaje týkající se počtu úmrtí souvisejících s léky obsahujícími dextropropoxyfen byly velmi podhodnocené – úmrtnost byla patnáctkrát vyšší, než se původně udávalo.

Výzkum ve Spojeném království také prokázal přínosy stažení dextropropoxyfenu z trhu, s jasným důkazem o snížení počtu úmrtí souvisejících s dextropropoxyfenem, ovšem nedošlo přitom ke zvýšení úmrtnosti z důvodů otravy způsobené jinými běžnými analgetiky.

Po přezkoumání všech dostupných údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že různá čísla uváděná ve zdrojích údajů (spontánní hlášení, forenzní centra a centra pro otravy, národní statistiky úmrtí) dokázala celkově významný počet úmrtí, u kterých je dextropropoxyfen přítomen v toxických koncentracích.

Na základě těchto dostupných zdrojů údajů dospěl výbor CHMP k názoru, že spontánní hlášení značně podceňují počet hlášených úmrtí, která souvisejí s dextropropoxyfenem. Výbor CHMP také usoudil, že údaje shromážděné z vnitrostátních center pro otravy mají v této situaci tato omezení, protože

dextropropoxyfen může způsobit smrt extrémně rychle (do jedné hodiny); zemře-li pacient dříve, než se dostane pod lékařský dohled, centrum pro otravy nebude pravděpodobně kontaktováno. Z toho důvodu pocházejí nejspolehlivější údaje z forenzních analýz a národních statistik úmrtí a úplný přehled předávkování se smrtelnými následky, která souvisejí s dextropropoxyfenem (samotným nebo v kombinaci s paracetamolem/koфеinem), potvrzuje hlavní obavu, že léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen jsou z důvodu úzkého terapeutického indexu za běžných podmínek použití smrtelně toxické.

Dostupnost parenterální lékové formy by mohla být chápána jako možnost poskytnout další léčebnou možnost, jelikož by pravděpodobně snížila riziko náhodného předávkování (tím, že by si pacient bral větší množství přípravku kvůli jeho neúčinnosti) i záměrného předávkování (podle toho, kde by byly zásoby skladovány). Výbor CHMP však dospěl k názoru, že samy parenterální opioidy představují další významná rizika jako je například jejich zneužívání/závislost a jiné než doporučené užívání, které jsou také velkou obavou.

Opatření k minimalizaci rizik

Držitelé rozhodnutí o registraci navrhli opatření k minimalizaci rizik, která zahrnovala omezení používání léčivého přípravku (například změny v souhrnu údajů o přípravku vedoucí k omezení populace, zmenšení velikosti balení), změny dávkování (například snížení dávkování u starších osob) a doplnění dalších bezpečnostních upozornění (například současné používání s alkoholem, závislost a tolerance, kombinace s dalšími centrálně působícími analgetiky a předávkování u dětí).

Nebyla však vzata v úvahu potřeba údajů o úmrtnosti na vnitrostátní úrovni, především údajů z forenzní patologie, aby bylo zajištěno, že všechna opatření na minimalizaci rizika budou fungovat: není možné použít běžně (spontánně) shromažďované údaje k hodnocení účinnosti opatření k minimalizaci rizik, a to z důvodu výrazně nedostatečného oznamování, a to i vážných nežádoucích účinků, včetně úmrtí. Mimo toho bylo v některých členských státech shromažďování příslušných údajů pro účely postupu podle článku 31 složité i časově náročné a sledování účinnosti činnosti na minimalizaci rizika v těchto zemích by bylo nepraktické a ze střednědobého pohledu nerealizovatelné.

Mimo zdůrazněných upozornění a rozsáhlejších kontraindikací, které navrhli někteří držitelé rozhodnutí o registraci, další návrhy na změny v souhrnu údajů o přípravku a v příbalových informacích, například pokud jde o indikaci, odrážely stávající odchylky v celé Evropě a velice často byly interně nejednotné.

Poměr přínosů a rizik

Z dostupných údajů vyplývá pouze omezená účinnost léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při symptomatické léčbě bolesti. Zatímco někteří pacienti považují tyto přípravky při zvládnání bolesti za užitečné, výsledky klinických studií neposkytly důkaz, že by dextropropoxyfen samotný nebo v kombinaci s paracetamolem byl účinnější než normální terapeutické dávky jednoduchých analgetik. Vzhledem k tomu, že scházejí údaje o dlouhodobě účinnosti, nebylo dále možné učinit žádné závěry o účinnosti léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při dlouhodobé léčbě.

Ačkoliv spontánní hlášení naznačovala, že bezpečnostní signál týkající se předávkování není významný, jiné kompletnější údaje, zejména údaje z forenzních center a národních statistik úmrtí, potvrdily, že riziko náhodného předávkování se smrtelnými následky za běžných podmínek použití, která souvisejí s léčivými přípravky obsahujícími dextropropoxyfen, je hlavní obavou, zejména kvůli nízkému terapeutickému indexu těchto přípravků a vysoké úmrtnosti po předávkování. Různá čísla uváděná v dostupných zdrojích údajů (spontánní hlášení, forenzní centra a centra pro otravy, národní statistiky úmrtí) dokázala celkově významný počet úmrtí, u kterých je dextropropoxyfen přítomen v toxických koncentracích. V mnoha případech smrtelného předávkování se jedná o náhodné předávkování – dochází k němu za běžných

podmínek použití, pro schválenou indikaci bolesti – jedná se o značný vliv na veřejné zdraví, pokud jde o tyto případy samotné.

Vzhledem ke složitému kontextu, v jakém se případy smrtelného předávkování objevily za běžných podmínek použití, a vzhledem k úzkému terapeutickému indexu a možnému rychlému úmrtí, byl výbor CHMP toho názoru, že výše navrhované činnosti k minimalizaci rizik týkající se zúžení indikací, omezení velikosti balení a/nebo zavedení dalších bezpečnostních upozornění a kontraindikací (včetně těch nad rámec informací o přípravku) by nedokázaly snížit rizika na přijatelnou úroveň.

I když by parenterální léková forma dextropropoxyfenu mohla být chápána jako forma poskytující další terapeutickou možnost, samy parenterální opioidy představují další významná rizika, jako je jejich zneužívání/závislost a jiné než doporučené užívání, jež by bylo v tomto případě obtížné ospravedlnit, jelikož schází důkaz účinnosti přípravku.

Vzhledem k omezené účinnosti a ke značnému riziku předávkování se smrtelnými následky (zejména náhodného předávkování) byl výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen byl nepříznivý. Výbor CHMP proto doporučil stáhnout všechna rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen.

Skupina držitelů rozhodnutí o registraci vyjádřila se stanoviskem doporučujícím stažení rozhodnutí o registraci nesouhlas a požádala o přezkoumání stanoviska.

Výbor CHMP zvážil podrobné podklady pro přezkoumání, které předložili jednak v písemné podobě a jednak formou ústního vysvětlení držitelé rozhodnutí o registraci a zároveň usoudil, že plán navrhované klinické studie, která prokazovala, že kombinace dextropropoxyfenu a paracetamolu je účinnější než samotný paracetamol, byl chybný a ani velice dobře naplánovaná studie by nezměnila poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen z pohledu úzkého terapeutického indexu.

Výbor CHMP proto dospěl většinou hlasů k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen je nepříznivý a že jeho stanovisko ze dne 25. června 2009 týkající se léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen podávaných perorálně/rektálně by nemělo být upravováno a doporučil stažení žádosti o vydání rozhodnutí o registraci. Stažení má být provedeno v průběhu 15 měsíců následujících po vydání rozhodnutí Komise, aby bylo možno převést pacienty na bezpečnější alternativy vzhledem k širokému klinickému používání léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen a k vysoké expozici pacientů v některých členských státech.

Ačkoli existuje riziko předávkování se smrtelnými následky, výbor CHMP usoudil, že v případě parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen je omezené, což je dáno tím, že léčivé přípravky jsou podávány v nemocnici (zdravotnickými odborníky), klasifikací těchto léčivých přípravků jako narkotik na lékařský předpis (v členském státě, kde je výrobek registrován) a nedostatkem důkazů o smrtelných případech předávkování, zejména náhodného předávkování. Nicméně výbor CHMP vzal v úvahu dobře prokázaný úzký terapeutický index i další známá rizika spojená s použitím parentálních opioidů a případně spojená s použitím parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen, jako je zneužití a závislost a vzhledem k tomu, že účinnost léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen nebyla prokázána, dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen byl nepříznivý a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci. Pozastavení má být provedeno v průběhu 15 měsíců následujících po vydání rozhodnutí Komise, aby se mohli zdravotníci připravit na potenciální použití jiných alternativ. Držitelé rozhodnutí o registraci budou pro případ odvolání tohoto pozastavení muset předložit důkazy u skupiny pacientů, v níž bude poměr přínosů a rizik parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen příznivý.

ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor vzal v potaz předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, vedené ohledně léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen,
- výbor vyhodnotil důvody pro přezkoumání předložené dne 15. července 2009 skupinou držitelů rozhodnutí o registraci; držitelé rozhodnutí o registraci předložili informace v rámci ústního vysvětlení dne 20. října 2009 a vědecké diskuze v rámci výboru,
- výbor usoudil, že účinnost parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen nebyla prokázána,
- výbor vzal v úvahu riziko předávkování dextropropoxyfenem se smrtelnými následky. Výbor poznamenal, že toto riziko je omezené na parenterální léčivé přípravky obsahující dextropropoxyfen, což je dáno tím, že léčivé přípravky jsou podávány v nemocnici (zdravotnickými odborníky), klasifikací těchto léčivých přípravků jako narkotik na lékařský předpis (v členském státě, kde je výrobek registrován). Výbor CHMP však vzal v potaz úzký terapeutický index léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen. Výbor CHMP navíc vzal v úvahu další známá rizika spojená s použitím parentálních opioidů, jako je riziko zneužití a závislosti,
- výbor dospěl k závěru, že rizika spojená s použitím parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen při symptomatické léčbě bolesti převažují nad případným přínosem, protože jejich účinnost nebyla prokázána.

Po zvážení záležitosti, jak je uvedeno v příložené zprávě hodnotící postup předložení záležitosti k posouzení, doporučil výbor CHMP pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I. Pozastavení má být provedeno v průběhu 15 měsíců následujících po vydání rozhodnutí Komise, aby se mohli zdravotníci připravit na potenciální použití jiných alternativ. Držitelé rozhodnutí o registraci budou pro případ odvolání tohoto pozastavení muset předložit důkazy u skupiny pacientů, v níž bude poměr přínosů a rizik parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen příznivý.

PŘÍLOHA III

PODMÍNKA PRO ZRUŠENÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitelé rozhodnutí o registraci budou pro případ odvolání tohoto pozastavení muset příslušným vnitrostátním orgánům předložit následující:

- důkazy u skupiny pacientů, v níž je poměr přínosů a rizik parenterálních léčivých přípravků obsahujících dextropropoxyfen příznivý.