

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα/ δεξτροπροποξυφαίνη/ παρακεταμόλη/ καφεΐνη</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ελλάδα	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση, ενδοφλέβια χρήση
Ελλάδα	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδομυϊκή χρήση, ενδοφλέβια χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΕΞΤΡΟΠΡΟΠΟΞΥΦΑΙΝΗ (βλ. Παράρτημα Ι)

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη (ως μεμονωμένο συστατικό ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη ή παρακεταμόλη/καφεΐνη) χρησιμοποιούνται στη συμπτωματική θεραπεία του πόνου και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά κράτη μέλη. Μεταξύ των κρατών μελών, οι εγκεκριμένες ενδείξεις διαφέρουν σημαντικά, από «μέτριο έως έντονο πόνο», «ήπιο έως μέτριο πόνο» και «οξείες και χρόνιους πόνους ποικίλης αιτιολογίας».

Βάσει των στοιχείων βλαβερής επίδρασης που προέρχονται από αναφορές θανατηφόρας υπερδοσολογίας, καθώς και βάσει διαφόρων ανασκοπήσεων ασφάλειας και παλαιότερης κανονιστικής δράσης που ανέλαβαν ορισμένα κράτη μέλη, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ξεκίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου ζητήματος δημόσιας υγείας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη και παρακεταμόλη και, ως εκ τούτου, παρέπεμψε το ζήτημα στην CHMP στις 30 Νοεμβρίου 2007.

Λαμβάνοντας υπόψη τις σημαντικότερες ανησυχίες της CHMP σχετικά με την τοξικότητα της δεξτροπροποξυφαίνης, δεδομένου του χαμηλού θεραπευτικού δείκτη της και των ανεπιθύμητων ενεργειών στο καρδιοαναπνευστικό σύστημα, καθώς και της ελλιπούς πληροφόρησης σχετικά με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη ως μεμονωμένο συστατικό, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή συμφώνησε στις 31 Μαρτίου 2009 να επεκτείνει το πεδίο εφαρμογής της παραπομπής ώστε να συμπεριλάβει και εγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μόνο δεξτροπροποξυφαίνη.

Η CHMP εξέτασε τα στοιχεία που υπέβαλαν οι ΚΑΚ σχετικά με τις προαναφερόμενες ανησυχίες, τα διαθέσιμα στοιχεία από τα κράτη μέλη σχετικά με περιστατικά δηλητηρίασης από φάρμακα τα οποία περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη, καθώς και τα στοιχεία της διερεύνησης ύποπτων θανάτων στις χώρες τους.

Αποτελεσματικότητα

Τα διαθέσιμα στοιχεία αποτελεσματικότητας είναι περιορισμένα λόγω μεθοδολογικών ελλείψεων, όπως της απουσίας υπολογισμού του μεγέθους του δείγματος στην πλειονότητα των διπλών-τυφλών μελετών για τον οξύ πόνο, αλλά και λόγω έλλειψης στοιχείων μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας για την τεκμηρίωση της χρήσης του σταθερού συνδυασμού δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης ως παρατεταμένης θεραπείας.

Παρόλο που οι διαθέσιμες μετα-αναλύσεις περιελάμβαναν κυρίως μελέτες μίας δόσης, από τα δεδομένα αυτά προέκυψαν περαιτέρω στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη. Για μία δόση δεξτροπροποξυφαίνης 65 mg χορηγούμενης κατά του μετεγχειρητικού πόνου, ο αριθμός των προς θεραπεία απαιτούμενων ασθενών (NNT) για ανακούφιση από τον πόνο σε ποσοστό τουλάχιστον 50% ήταν 7,7 (σε εύρος τιμών 4,6 έως 22 με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) έναντι εικονικού φαρμάκου για διάστημα 4-6 ωρών. Αυτό σημαίνει ότι ένας στους οχτώ ασθενείς που έπασχε από μέτριο έως έντονο πόνο θα ανακουφιζόταν από τον πόνο κατά τουλάχιστον 50% μετά τη χρήση δεξτροπροποξυφαίνης 65 mg έναντι της χρήσης εικονικού φαρμάκου. Για ισοδύναμη δόση δεξτροπροποξυφαίνης σε συνδυασμό με παρακεταμόλη 650 mg ο αριθμός των προς θεραπεία απαιτούμενων ασθενών (NNT) ήταν 4,4 (3,5 έως 5,6) έναντι του εικονικού φαρμάκου, γεγονός που υποδεικνύει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Στον οξύ πόνο, ο σταθερός συνδυασμός δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης αποδείχθηκε αποτελεσματικό αναλγητικό, όμως αυτό ήταν αναμενόμενο καθώς η παρακεταμόλη έχει από μόνη της αποτελεσματική αναλγητική δράση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις από κλινικές δοκιμές περί ανωτερότητας ως προς την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης έναντι των κανονικών θεραπευτικών δόσεων παρακεταμόλης ως μονοθεραπείας, καθώς στις δοκιμές που υπέδειξαν ανωτερότητα έναντι της αποκλειστικής λήψης παρακεταμόλης χρησιμοποιήθηκαν υποθεραπευτικές δόσεις παρακεταμόλης. Η ιβουπροφαίνη αποδείχθηκε επίσης πιο αποτελεσματική στη διαχείριση του έντονου μετεγχειρητικού πόνου χορηγούμενη σε μία δόση, η τραμαδόλη δε αποδείχθηκε ότι είναι εξίσου αποτελεσματική για τον ίδιο σκοπό.

Στις περιπτώσεις χρόνιου πόνου, άλλοι συνδυασμοί παρακεταμόλης και ενός οπιοειδούς (όπως συνδυασμός σταθερής δόσης παρακεταμόλης και φωσφορικής κωδεΐνης), ή συνδυασμός ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ) και ενός οπιοειδούς εκτός της δεξτροπροποξυφαίνης αποδείχθηκαν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικοί με το σταθερό συνδυασμό δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης.

Ασφάλεια

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη βασίζεται στη μακρά (άνω των 40 ετών) εμπειρία που συσσωρεύτηκε μετά από τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με μοιραία κατάληξη αφορούσαν διαταραχές του ήπατος και της χοληδόχου κύστης, δερματικές διαταραχές, γενικές διαταραχές, διαταραχές του κυκλοφορικού και της λέμφου, διαταραχές του νευρικού συστήματος, γαστρεντερικές διαταραχές και καρδιακές διαταραχές.

Ωστόσο, η βασική ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια της δεξτροπροποξυφαίνης συνίσταται στο ότι εμφανίζει χαμηλό θεραπευτικό δείκτη υπό κανονικές συνθήκες χρήσης: κατόπιν υπερδοσολογίας, οι καρδιακές αρρυθμίες (που δεν μπορούν να αναστραφούν με τη χρήση ναλοξόνης) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα οπιοειδή (όπως για παράδειγμα, αναπνευστική καταστολή) εμφανίζουν ταχεία έναρξη και συχνά αποβαίνουν μοιραίες (σύμφωνα με αποδεικτικά στοιχεία το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο από ό,τι σε σχέση, για παράδειγμα, με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά).

Ο χαμηλός θεραπευτικός δείκτης υποδεικνύει ότι η τυχαία υπερδοσολογία αποτελεί πραγματική πιθανότητα υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, κυρίως για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συνακόλουθη φαρμακευτική αγωγή ή σε περίπτωση συνδυασμού έστω και με μικρή ποσότητα οιοπνεύματος.

Δεδομένου ότι το 2005 διεξήχθη ηεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη στο ΗΒ, τη Σουηδία, τη Γαλλία και την Ιρλανδία, μετά το πέρας της οποίας το προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης (παρακεταμόλη + δεξτροπροποξυφαίνη) απεσύρθη από την αγορά του ΗΒ, της Σουηδίας και της Ιρλανδίας, υπάρχει πλέον διαθέσιμη περιεκτική συλλογή σημαντικών, νέων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια.

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με πληρέστερα στοιχεία σχετικά με τη θνησιμότητα τα οποία προέρχονται από τη Γαλλία, κυρίως αποτελέσματα ιατροδικαστικής τοξικολογίας, προκύπτει ότι, σε σχέση με προηγούμενες εκτιμήσεις, ο αριθμός των θανάτων που συνδέονται με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είναι σημαντικά μεγαλύτερος.

Ομοίως, σύμφωνα με ανάλυση περαιτέρω δεδομένων που πραγματοποιήθηκε το 2009 στην Ιρλανδία από την Alcohol and Drug Research Unit (Μονάδα αλκοολούχων και ναρκωτικών ουσιών) του Health Research Board (Συμβούλιο έρευνας για την υγεία) προκύπτει ότι ο αριθμός αναφοράς θανάτων που συνδέονται με προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είναι σημαντικά χαμηλότερος από τον πραγματικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ποσοστό θνησιμότητας είναι δεκαπενταπλάσιο σε σχέση με εκείνο που είχε αναφερθεί κατά το παρελθόν.

Επιπλέον, έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο ΗΒ κατέδειξε τα οφέλη της απόσυρσης της δεξτροπροποξυφαίνης από την αγορά, αποδεικνύοντας σαφώς πτώση του αριθμού των θανάτων που σχετίζονται με την δεξτροπροποξυφαίνη χωρίς, ωστόσο, οποιαδήποτε αύξηση της θνησιμότητας λόγω δηλητηριάσεως από άλλα κοινά αναλγητικά.

Αφού εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP έκρινε ότι τα διάφορα αριθμητικά στοιχεία που προέρχονται από τις πηγές δεδομένων (αυθόρμητες αναφορές, ιατροδικαστικά κέντρα και κέντρα δηλητηριάσεων, εθνικές στατιστικές θνησιμότητας) υπέδειξαν εν γένει σημαντικό αριθμό θανάτων στους οποίους η δεξτροπροποξυφαίνη εμφανίζεται σε τοξικά επίπεδα.

Βάσει των διαθέσιμων πηγών δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι οι αυθόρμητες αναφορές υποτιμούσαν σημαντικά τον αριθμό των αναφερόμενων θανάτων που σχετίζονταν με τη δεξτροπροποξυφαίνη. Η CHMP έκρινε, επίσης, ότι τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων παρουσιάζουν περιορισμούς στην προκειμένη περίπτωση, καθώς η δεξτροπροποξυφαίνη μπορεί να προκαλέσει ακαριαίο θάνατο (μέσα σε λιγότερο από μια ώρα). Αν ο ασθενής καταλήξει προτού φτάσει ιατρική βοήθεια, είναι μάλλον απίθανο να ενημερωθεί το κέντρο δηλητηριάσεων. Για τους παραπάνω λόγους, τα πιο αξιόπιστα δεδομένα προέρχονται από τις ιατροδικαστικές αναλύσεις και τις εθνικές στατιστικές θνησιμότητας, ενώ η ολοκληρωμένη εξέταση των περιστατικών θανατηφόρας υπερδοσολογίας που σχετίζονταν με τη δεξτροπροποξυφαίνη (ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με παρακεταμόλη/καφεΐνη) τεκμηρίωσε τη σημαντικότερη ανησυχία σχετικά με τη θανατηφόρα τοξικότητα των προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη υπό κανονικές συνθήκες χρήσης λόγω του χαμηλού θεραπευτικού δείκτη τους.

Η διαθεσιμότητα παρεντερικά χορηγούμενης σύνθεσης θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι παρέχει μια περαιτέρω θεραπευτική επιλογή, καθώς θα μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο τυχαίας υπερδοσολογίας (σε περιπτώσεις που ο ασθενής λαμβάνει μεγαλύτερη δόση λόγω αναποτελεσματικότητας) και εκούσιας υπερδοσολογίας (ανάλογα με το χώρο φύλαξης των φαρμακευτικών προϊόντων). Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι τα παρεντερικά χορηγούμενα οπιοειδή ενέχουν άλλους σημαντικούς κινδύνους από τη φύση τους, όπως τον κίνδυνο κατάχρησης/εξάρτησης και ψυχαγωγικής χρήσης που εγείρουν εξίσου σημαντική ανησυχία.

Μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου

Στα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου που πρότειναν οι ΚΑΚ συμπεριλαμβάνονταν περιορισμοί στη χρήση του φαρμάκου (ήτοι αλλαγές στην ΠΧΠ για περιορισμό του πληθυσμού και μείωση του μεγέθους της συσκευασίας), τροποποίηση της δοσολογίας (για παράδειγμα, μείωση της δοσολογίας στον ηλικιωμένο πληθυσμό) και προσθήκη περαιτέρω προειδοποιήσεων ασφαλείας (για παράδειγμα, με ταυτόχρονη χρήση οινόπνευματος, εξάρτηση και ανοχή, συγχορήγηση με άλλα αναλγητικά κεντρικής δράσης και υπερδοσολογία σε παιδιά).

Ωστόσο, δεν ελήφθη υπόψη η ανάγκη εθνικών στοιχείων θνησιμότητας, και κυρίως δεδομένων ιατροδικαστικής παθολογίας, προκειμένου να διασφαλιστεί η λειτουργία των μέτρων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου: δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται δεδομένα που συλλέγονται υπό συνήθεις συνθήκες (αυθόρμητα) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων για την

ελαχιστοποίηση του κινδύνου λόγω της ελλιπούς αναφοράς σε σημαντικό βαθμό ακόμη και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου. Επιπλέον, σε ορισμένα κράτη μέλη η αντιπαραβολή των σχετικών δεδομένων για τους σκοπούς της παραπομπής του άρθρου 31 ήταν δύσκολη και χρονοβόρα διαδικασία, γεγονός που θα καθιστούσε πρακτικά δύσκολη και, μεσοπρόθεσμα, ανέφικτη την παρακολούθηση των δραστηριοτήτων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου στις εν λόγω χώρες.

Πέρα από τις ενισχυμένες προειδοποιήσεις, και τις πιο εκτεταμένες αντενδείξεις, οι οποίες προτάθηκαν από αρκετούς ΚΑΚ, οι υπόλοιπες προτάσεις για αλλαγές στην ΠΧΠ και στα φύλλα οδηγιών χρήσης, (για παράδειγμα, όσον αφορά την ένδειξη), αντικατοπτρίζουν τις υπάρχουσες τροποποιήσεις στην Ευρώπη και συχνά παρουσιάζουν εγγενή έλλειψη εσωτερικής συνοχής.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Τα διαθέσιμα στοιχεία έδειξαν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη συμπτωματική θεραπεία του πόνου. Παρόλο που ορισμένοι ασθενείς κρίνουν ότι τα εν λόγω προϊόντα τους βοηθούν στη διαχείριση του πόνου, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δεν παρέχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της δεξτροπροποξυφαίνης ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με παρακεταμόλη, εν συγκρίσει με κανονικές θεραπευτικές δόσεις απλών αναλγητικών. Επιπροσθέτως, η έλλειψη στοιχείων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας δεν επέτρεψε την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων δεξτροπροποξυφαίνης ως μακροχρόνιας θεραπείας.

Παρόλο που οι αυθόρμητες αναφορές υπέδειξαν ότι ο κίνδυνος για την ασφάλεια των ασθενών λόγω υπερδοσολογίας δεν ήταν σημαντικός, άλλα πληρέστερα στοιχεία, προερχόμενα ιδίως από ιατροδικαστικά κέντρα και εθνικές στατιστικές θνησιμότητας, επιβεβαίωσαν ότι ο κίνδυνος τυχαίας θανατηφόρας υπερδοσολογίας υπό κανονικές συνθήκες χρήσης που σχετίζεται με φαρμακευτικά προϊόντα δεξτροπροποξυφαίνης συνιστά σημαντικό λόγο ανησυχίας, κυρίως λόγω του χαμηλού θεραπευτικού δείκτη και του υψηλού ποσοστού θνητότητας που χαρακτηρίζει τα εν λόγω προϊόντα. Τα διάφορα αριθμητικά στοιχεία που προέρχονται από τις διαθέσιμες πηγές δεδομένων (αυθόρμητες αναφορές, ιατροδικαστικά κέντρα και κέντρα δηλητηριάσεων, εθνικές στατιστικές θνησιμότητας) υπέδειξαν συνολικά σημαντικό αριθμό θανάτων στους οποίους η δεξτροπροποξυφαίνη εμφανίζεται σε τοξικά επίπεδα. Σημαντικό ποσοστό των περιπτώσεων θανατηφόρας υπερδοσολογίας είναι τυχαίο (σημειώνεται υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, για τις αναλγητικές ενδείξεις για τις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στο φάρμακο), και έχει, από μόνο του, σημαντικό αντίκτυπο στη δημόσια υγεία.

Δεδομένου του σύνθετου πλαισίου στο οποίο προέκυψαν τα περιστατικά θανατηφόρας υπερδοσολογίας υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και δεδομένου του χαμηλού θεραπευτικού δείκτη και του κινδύνου ακαριαίου θανάτου, η CHMP έκρινε ότι οι ανωτέρω ενέργειες περιορισμού του κινδύνου περιορισμού των ενδείξεων, μείωσης του μεγέθους της συσκευασίας και/ή η προσθήκη περαιτέρω προειδοποιήσεων ασφαλείας και αντενδείξεων (πέραν των πληροφοριών προϊόντος) δεν θα ήταν σε θέση να περιορίσουν τους κινδύνους σε αποδεκτό επίπεδο.

Η παρεντερικά χορηγούμενη σύνθεση της δεξτροπροποξυφαίνης θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι αποτελεί μια περαιτέρω θεραπευτική επιλογή, ωστόσο τα παρεντερικά χορηγούμενα οπιοειδή ενέχουν άλλους κινδύνους από τη φύση τους, όπως τον κίνδυνο κατάχρησης/εξάρτησης και ψυχαγωγικής χρήσης, που θα ήταν δύσκολο να αιτιολογηθούν στην προκειμένη περίπτωση δεδομένης της έλλειψης στοιχείων αποτελεσματικότητας.

Βάσει της περιορισμένης αποτελεσματικότητας και του σημαντικού κινδύνου θανατηφόρας υπερδοσολογίας (κυρίως της τυχαίας υπερδοσολογίας), η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη ήταν αρνητική. Για τον λόγο αυτό, η CHMP εισηγήθηκε την απόσυρση όλων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη.

Μία ομάδα ΚΑΚ διαφώνησε με τη γνώμη που υποδείκνυε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας και αιτήθηκε την επανεξέταση της γνώμης.

Έχοντας λάβει υπόψη τη λεπτομερή αιτιολόγηση για την επανεξέταση που παρείχε η ομάδα των ΚΑΚ γραπτώς και με μία προφορική εξήγηση, η CHMP έκρινε ότι ο σχεδιασμός της προτεινόμενης κλινικής μελέτης για την κατάδειξη της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας του συνδυασμού δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης έναντι της αποκλειστικής χορήγησης παρακεταμόλης ήταν ατελής καθώς επίσης ότι ακόμη και μια καλοσχεδιασμένη κλινική μελέτη δεν θα μετέβαλε τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη λόγω του χαμηλού θεραπευτικού δείκτη.

Ως εκ τούτου, η CHMP συμπέρανε με πλειοψηφία ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είναι αρνητική και ότι η γνώμη της με ημερομηνία 25 Ιουνίου 2009 δεν θα έπρεπε να επανεξεταστεί για τα φαρμακευτικά προϊόντα χορήγησης δια του στόματος ή του ορθού εντέρου που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη και συνέστησε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας εντός των προσεχών 15 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής, προκειμένου να επιτραπεί η μετάβαση των ασθενών σε ασφαλέστερα εναλλακτικά προϊόντα, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη την εκτεταμένη κλινική χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη και την ευρεία έκθεση των ασθενών σε ορισμένα κράτη μέλη.

Ενώ υφίσταται ο κίνδυνος θανατηφόρας υπερδοσολογίας, η CHMP έκρινε πως είναι περιορισμένος για τα παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικά προϊόντα δεξτροπροποξυφαίνης, δεδομένης της χορήγησης σε νοσοκομειακό περιβάλλον (από επαγγελματίες του τομέα της υγείας) και της ταξινόμησης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων ως συνταγογραφούμενες ναρκωτικές ουσίες (στο κράτος μέλος όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας) και της απουσίας στοιχείων περί θανατηφόρας υπερδοσολογίας, ιδιαίτερα τυχαίας υπερδοσολογίας. Εντούτοις, η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τον αποδεδειγμένο χαμηλό θεραπευτικό δείκτη καθώς, και άλλους γνωστούς κινδύνους οι οποίοι σχετίζονται με τα παρεντερικής χορήγησης οπιοειδή και δυνητικά με την παρεντερική χορήγηση δεξτροπροποξυφαίνης, όπως η κατάχρηση και η εξάρτηση, και δεδομένου ότι δεν έχει καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα των παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη, η CHMP συμπέρανε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη ήταν αρνητική και συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας εντός 15 μηνών από την ημερομηνία έκδοσης της απόφασης της Επιτροπής, προκειμένου οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να είναι σε θέση να προετοιμάσουν μία πιθανή μετάβαση σε εναλλακτικά προϊόντα. Για την άρση της αναστολής, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παρέχουν στοιχεία σχετικά με έναν πληθυσμό ασθενών για τους οποίους η σχέση οφέλους-κινδύνου των παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων δεξτροπροποξυφαίνης είναι θετική.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κατατέθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη.

- Η επιτροπή αξιολόγησε τους λόγους επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από μία ομάδα ΚΑΚ στις 15 Ιουλίου 2009, τις πληροφορίες που παρείχαν οι ΚΑΚ σε μία προφορική εξήγηση στις 20 Οκτωβρίου 2009 και την επιστημονική συζήτηση στους κόλπους της επιτροπής.

- Η επιτροπή έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων δεξτροπροποξυφαίνης δεν έχει καταδειχθεί.

- Η επιτροπή εξέτασε τον κίνδυνο θανατηφόρας υπερδοσολογίας δεξτροπροποξυφαίνης. Η επιτροπή επεσήμανε ότι ο κίνδυνος είναι περιορισμένος για τα παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικά προϊόντα δεξτροπροποξυφαίνης, δεδομένης της χορήγησης σε νοσοκομειακό περιβάλλον (από επαγγελματίες του τομέα της υγείας) και της ταξινόμησης των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων ως συνταγογραφούμενες ναρκωτικές ουσίες (στο κράτος μέλος όπου το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας). Ωστόσο, η CHMP έλαβε υπόψη τον χαμηλό θεραπευτικό δείκτη των προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη. Επιπλέον, η CHMP εξέτασε και άλλους διαπιστωμένους κινδύνους οι οποίοι σχετίζονται με την χρήση οπιοειδών παρεντερικής χορήγησης, όπως τον κίνδυνο κατάχρησης και εξάρτησης.

- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων δεξτροπροποξυφαίνης στη θεραπεία του συμπτωματικού άλγους υπερτερούν του δυναμικού οφέλους καθώς δεν έχει καταδειχθεί η σχετική αποτελεσματικότητά.

Η CHMP, έχοντας εξετάσει την υπόθεση όπως περιγράφεται στην προσαρτώμενη έκθεση αξιολόγησης της παραπομπής, εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Ι, η οποία πρέπει να εκτελεστεί εντός 15 μηνών από την έκδοση της απόφασης της Επιτροπής προκειμένου οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας να είναι σε θέση να προετοιμάσουν μία πιθανή μετάβαση σε εναλλακτικά προϊόντα. Για την άρση της αναστολής, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παρέχουν στοιχεία σχετικά με έναν πληθυσμό ασθενών για τους οποίους η σχέση οφέλους-κινδύνου των παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είναι θετική.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΟΡΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

Για την άρση της αναστολής, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παρέχουν στις εθνικές αρμόδιες αρχές τα εξής:

- Στοιχεία σχετικά με έναν πληθυσμό ασθενών για τους οποίους η σχέση οφέλους-κινδύνου των παρεντερικής χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είναι θετική.