

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDS, UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dekstropoksifēnu saturošās zāles ar Eiropas Savienībā derīgu reģistrācijas apliecību

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums/ dekstropoksifēns/ paracetamols/kofeīns</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Grieķija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Šķīdums injekcijai	Intramuskulārai lietošanai, intravenozai lietošanai
Grieķija	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Šķīdums injekcijai	Intramuskulārai lietošanai, intravenozai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU
APTURĒŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

DEKSTROPROPOKSIFĒNU SATUROŠO ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Dekstropropoksifēnu saturošas zāles (atsevišķi vai kombinācijā ar paracetamolu vai paracetamolu/kofeīnu) lieto sāpju simptomātiskajā ārstēšanā, un tās ir reģistrētas vairākās dalībvalstīs. Dažādās dalībvalstīs reģistrētās indikācijas ievērojami atšķiras, tajās norādītas gan „vidējas līdz stiprām sāpēm”, gan „vieglas līdz mērenām sāpēm”, gan „akūtas un hroniskas dažādas izcelsmes sāpes”.

Pamatojoties uz kaitējuma pierādījumiem ziņojumos par devām, kas izraisīja nāvi, atšķirībām drošuma pārskatos, kā arī uz vairākas dalībvalstīs veiktajām reglamentēšanas darbībām, Eiropas Komisija ierosināja šo sabiedrības veselības jautājumu attiecībā uz dekstropropoksifēnu un paracetamolu saturošām zālēm pārskatīt saskaņā ar grozītās direktīvas 2001/83/EK 31. panta 2. punktu, tādēļ 2007. gada 30. novembrī nodeva šo lietu izskatīšanai *CHMP*.

Apsvērusi *CHMP* lielākās bažas par dekstropropoksifēna toksicitāti saistībā ar tā šauro terapeitisko diapazonu un tā nevēlamo iedarbību uz sirds un elpošanas sistēmu, kā arī datu trūkumu par dekstropropoksifēna vienkomponta zāļu lietošanu, 2009. gada 31. martā Eiropas Komisija vienojās paplašināt pārskatīšanas jomas, iekļaujot arī reģistrētās zāles, kas satur tikai dekstropropoksifēnu.

CHMP izskatīja reģistrācijas īpašnieku iesniegtos datus, lai rastu risinājumu iepriekšminētajām bažām, kā arī no dalībvalstīm pieejamos datus attiecībā uz saindēšanos ar zālēm, kas satur dekstropropoksifēnu, un aizdomīgo nāves gadījumu izmeklēšanu šajās valstīs.

Iedarbīgums

Pieejamie iedarbīguma dati ir ierobežoti metodoloģisko nepilnību dēļ, piemēram, paraugu lieluma aprēķinu trūkuma dēļ vairumā dubultaklo pētījumu akūtu sāpju gadījumos un ilgstošas iedarbības datu trūkuma dēļ, lai pamatotu fiksētas dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas lietošanu ilgstošas ārstēšanas veidā.

Lai arī pieejamās metaanalīzes galvenokārt ietvēra vienas devas pētījumus, šie dati sniedza arī plašāku ieskatu par dekstropropoksifēnu saturošo zāļu iedarbīgumu. Ievadot vienu dekstropropoksifēna 65 mg devu pēcoperācijas sāpju gadījumos, nepieciešamais ārstējamo pacientu skaits (*NNT*), lai salīdzinājumā ar placebo sasniegtu vismaz 50% sāpju samazinājumu, bija 7,7 (95% ticamības intervāls no 4,6 līdz 22) 4-6 stundu laikā. Tas nozīmē, ka viens no astoņiem pacientiem ar vidējas līdz spēcīgas intensitātes sāpēm piedzīvoja vismaz 50% sāpju atvieglojumu, lietojot 65 mg dekstropropoksifēna, un tas neizdots, lietojot placebo. Ievadot ekvivalentu dekstropropoksifēna devu kombinācijā ar 650 mg paracetamola, *NNT* bija 4,4 (no 3,5 līdz 5,6) salīdzinājumā ar placebo, norādot uz augstāku iedarbīgumu.

Akūtu sāpju gadījumā fiksētā dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācija bija iedarbīgas sāpes remdinošas zāles. Tas bija paredzams, jo paracetamols, arī atsevišķi lietojot, ir iedarbīgs sāpes remdinošs līdzeklis. Tomēr klīniskajos pētījumos nav iegūti skaidri pierādījumi par pārāku dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas iedarbīgumu salīdzinājumā ar parastajām viena paša paracetamola terapeitiskajām devām; pētījumos, kuru rezultāti norādīja uz pārākumu pār atsevišķi lietotu paracetamolu, tika lietotas samazinātas ārstnieciskās paracetamola devas. Arī ibuprofēns bija iedarbīgāks vienas devas apjomā stipru pēcoperācijas sāpju mazināšanai; tramadols ir tikpat iedarbīgs šajos apstākļos.

Hronisku sāpju gadījumos citas paracetamola un opioīda kombinācijas (piemēram, fiksētas devas paracetamola un kodeīna fosfāta kombinācija) vai nesteroīda pretiekaisuma zāļu (*NSAID*) kombinācija ar opioīdu, izņemot dekstropropoksifēnu, bija vismaz tikpat iedarbīga kā fiksētā dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācija.

Drošums

Dekstropropoksifēnu saturošo zāļu vispārējais nekaitīguma profils ir pamatots ar plašu pieredzi (vairāk nekā 40 gadu) pēc zāļu laišanas tirdzniecībā.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās reakcijas ar letālu iznākumu ietvēra hepatobiliāros traucējumus, ādas slimības, vispārējus traucējumus, asins un limfātiskās sistēmas traucējumus, nervu sistēmas traucējumus, zarnu trakta traucējumus un sirdsdarbības traucējumus.

Taču galvenās bažas par dekstropropoksifēna drošumu saistītas ar tā ļoti šauru terapeitisko diapazonu normālos lietošanas apstākļos: pēc pārdozēšanas sirds aritmija (ko nevar novērst, lietojot naloksonu) un opioīdu izraisītās blakusparādības (piemēram, elpošanas nomākums) ir tūlītējas un bieži izraisa nāvi – ir pierādījumi, ka mirstības koeficients ir augstāks par, piemēram, mirstības rādītājiem triciklisko antidepresantu lietotājiem.

Šaurais terapeitiskais diapazons nozīmē, ka nejauša pārdozēšana patiešām ir iespējama normālos lietošanas apstākļos, īpaši pacientiem, kas vienlaikus lieto noteiktas citas zāles, vai kombinācijā pat ar nelielu alkohola devu.

Tā kā dekstropropoksifēnu saturošo zāļu ieguvumu un riska pārskati tika veikti Apvienotajā Karalistē, Zviedrijā, Francijā un Īrijā 2005. gadā, pēc kura pārtrauca fiksētas devas kombinācijas zāļu (paracetamols un dekstropropoksifēns) tirdzniecību Apvienotajā Karalistē, Zviedrijā, Francijā un Īrijā – ir pieejama ievērojama apjoma jauna, nozīmīga drošuma informācija.

Jo īpaši izsmelošāki dati no Francijas par mirstību valsts līmenī, īpaši tiesu medicīnas ekspertīzes toksikoloģiskie rezultāti, sniedza pierādījumu par ievērojami lielāku dekstropropoksifēnu saturošo zāļu izraisīto nāves gadījumu skaitu, nekā iepriekš aplēsts.

Arī Īrijā, 2009. gadā analizējot Veselības izpētes valdes Alkohola un narkotiku izpētes vienības datus, izrādījās, ka dekstropropoksifēnu saturošo zāļu izraisīto ziņoto nāves gadījumu skaits ir ļoti nepilnīgs, norādot, ka mirstības rādītāji ir piecpadsmit reizes augstāki par iepriekš ziņotajiem.

Arī Apvienotajā Karalistē veiktie pētījumi liecināja par dekstropropoksifēna tirdzniecības apturēšanas radīto ieguvumu, skaidri pierādot dekstropropoksifēna izraisīto nāves gadījumu skaita mazināšanos, pie tam nepalielinājās mirstības rādītāji, ko izraisījusi saindēšanās ar citiem parastajiem analgētiskajiem līdzekļiem (pretsāpju līdzekļiem).

Pēc visu pieejamo datu pārskatīšanas *CHMP* uzskatīja, ka datu avotu (spontānie ziņojumi, tiesu medicīnas ekspertīzes un toksikoloģijas centri, mirstības statistika dažādās valstīs) sniegtie atšķirīgie rādītāji kopumā parādīja būtisku nāves gadījumu skaitu ar dekstropropoksifēna klātbūtni toksiskā līmenī.

Pamatojoties uz pieejamajiem datu avotiem, *CHMP* uzskatīja, ka spontānās ziņošanas ietvaros netika pietiekami novērtēts ziņoto ar dekstropropoksifēnu saistīto nāves gadījumu skaits. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka šajā gadījumā no nacionālajiem toksikoloģijas centriem iegūtajiem datiem ir ierobežojums, jo dekstropropoksifēns var izraisīt nāvi ārkārtīgi strauji (mazāk nekā stundas laikā). Ja pacients mirst pirms medicīniskās palīdzības saņemšanas, visticamāk, ar toksikoloģijas centru neviens nesazinās. Šī iemesla dēļ

visuzticamākā informācija ir no tiesu medicīnas ekspertīzes un valstu apkopotās mirstības statistikas, un pilnīgs pārskats par letāliem pārdozēšanas gadījumiem, lietojot dekstropropoksifēnu (vienu pašu un kombinācijā ar paracetamolu/kofeīnu), pamatoja nopietnās bažas par dekstropropoksifēnu saturošo zāļu letālo toksicitāti parastos lietošanas apstākļos to šaurā terapeitiskā diapazona dēļ.

Parenterālas formas pieejamība varētu dot plašākas terapeitiskās iespējas, jo tādejādi noteikti tiktu samazināts nejaušas pārdozēšanas (zāļu iedarbīguma trūkuma dēļ pacientam uzņemot lielāku devu) un apzinātas pārdozēšanas (atkarībā no tā, kur zāles tiek glabātas) risks. Tomēr *CHMP* uzskatīja, ka parenterālie opioīdi paši rada būtisku papildrisku, piemēram, pārmērīgu lietošanu/atkarību un lietošanas novirzes, kas arī rada nopietnas bažas.

Riska mazināšanas pasākumi

RAĪ ierosinātajos riska mazināšanas pasākumos bija zāļu lietošanas ierobežojumi (piem., izmaiņas zāļu aprakstā, ierobežojot populāciju; iepakojuma izmēra samazināšana), devu korekcija (piem., devu mazināšana gados vecākiem pacientiem) un papildu drošības brīdinājumu pievienošana (piem., par lietošanu kopā ar alkoholu, atkarību un panesamību, kombinēšanu ar citiem centrālās iedarbības analgētiskajiem līdzekļiem (pretsāpju līdzekļiem) un pārdozēšanu bērniem).

Taču netika apsvērta nacionālo mirstības datu, jo īpaši tiesu medicīnas ekspertīzes patoloģijas datu nepieciešamība visu riska mazināšanas pasākumu darbības nodrošināšanai: riska mazināšanas pasākumu iedarbīguma vērtēšanai nav iespējams izmantot ierastā veidā iegūtos (spontānos) datus sakarā ar būtiski nepilnīgo ziņošanu pat par ļoti nopietnām nevēlamajām blakusparādībām, tostarp nāvi. Turklāt būtisko datu apkopošana pārskatīšanai saskaņā ar 31. pantu dažās dalībvalstīs bija gan sarežģīta, gan laikietilpīga, un būtu nepraktiski un vidējā termiņā neiespējami uzraudzīt riska mazināšanas pasākumu iedarbīgumu šajās valstīs.

Bez pastiprinātiem brīdinājumiem un plašākām kontrindikācijām, ko ierosinājuši vairāki RAĪ, citi priekšlikumi veikt izmaiņas zāļu aprakstos un zāļu lietošanas pamācībās, piemēram, attiecībā uz indikāciju, atspoguļoja Eiropā esošās atšķirības un bieži nebija iekšēji konsekventas.

Ieguvumi un risks

Pieejamie dati parādīja, ka dekstropropoksifēna zālēm simptomātiskā sāpju ārstēšanā ir tikai ierobežots iedarbīgums. Lai gan dažiem pacientiem šīs zāles bija noderīgas, mazinot sāpes, klīnisko pētījumu rezultāti nesniedz pierādījumus par dekstropropoksifēna viena paša vai dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas iedarbīguma pārākumu, salīdzinot ar vienkāršo sāpes remdinošo līdzekļu parasto ārstniecisko devu. Turklāt ilgstoša iedarbīguma datu trūkuma dēļ nebija iespējams izdarīt pārliecinošus secinājumus par dekstropropoksifēna zāļu iedarbīgumu ilgstošas ārstēšanas gadījumā.

Lai arī spontānie ziņojumi lika domāt, ka nekaitīguma signāls saistībā ar pārdozēšanu nebija būtisks, pilnīgāki dati, it īpaši no tiesu medicīnas ekspertīzes centriem un mirstības statistikas dažādās valstīs, apstiprināja, ka ar dekstropropoksifēnu saturošajām zālēm saistītais nejaušas letālas pārdozēšanas risks parastos lietošanas apstākļos ir būtiska problēma, galvenokārt to šaurā terapeitiskā diapazona un augstās mirstības dēļ. Pieejamo datu avotu (spontāno ziņojumu, tiesu medicīnas ekspertīzes un toksikoloģijas centru, mirstības statistikas dažādās valstīs) sniegtie atšķirīgie rādītāji kopumā parādīja būtisku nāves gadījumu skaitu ar dekstropropoksifēna klātbūtni toksiskā līmenī.

Ņemot vērā sarežģīto kontekstu, kurā radās letālie pārdozēšanas gadījumi parastos lietošanas apstākļos, un ņemot vērā šauro terapeitisko diapazonu un ātras nāves iespējamību, *CHMP* uzskatīja, ka augstāk ierosinātie riska mazināšanas pasākumi – indikācijas sašaurināšana, iepakojumu lielumu samazināšana

un/vai nekaitīguma papildu brīdinājumu un kontrindikāciju ieviešana (tostarp papildus Zāļu aprakstam) – nevarētu samazināt riskus līdz pieņemamam līmenim.

Lai arī dekstropropoksifēna parenterālo formu varētu uzskatīt par papildu ārstnieciskās iespējas nodrošinājumu, parenterālie opioīdi paši rada būtisku papildrisku, piemēram, pārmērīgu lietošanu/atkarību un lietošanas novirzes, kas būtu grūti attaisnojams šajā gadījumā, ņemot vērā iedarbīguma pierādījumu trūkumu.

Pamatojoties uz ierobežoto iedarbīgumu un būtisko letālās pārdozēšanas (īpaši nejaušas pārdozēšanas) risku, *CHMP* uzskatīja, ka dekstropropoksifēnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība bija nelabvēlīga. Tāpēc *CHMP* ieteica atsaukt visas dekstropropoksifēnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības.

Vairāki reģistrācijas apliecību īpašnieki nepiekrita atzinumam ar ieteikumu atsaukt reģistrācijas apliecības un pieprasīja atzinuma pārskatīšanu.

Pēc vairāku reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtā sīki izstrādātā pārskatīšanas pamatojuma izskatīšanas un saņemtā mutvārdu paskaidrojuma *CHMP* uzskatīja, ka ierosinātā klīniskā pētījuma projekts ar mērķi pierādīt dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācijas augstāku iedarbīgumu salīdzinājumā ar paracetamolu, šīs zāles lietojot atsevišķi, bija nepilnīgs, un pat pamatīgi izstrādāts pētījums nemainītu dekstropropoksifēnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, ņemot vērā tā šauro terapeitisko diapazonu.

Tāpēc *CHMP* ar balsu pārkumu secināja, ka dekstropropoksifēnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir nelabvēlīga, ka *CHMP* 2009. gada 25. jūnija atzinums par dekstropropoksifēnu saturošām zālēm iekšķīgai/rektālai lietošanai nav jāpārskata, un ieteica atsaukt to reģistrācijas apliecības nākamajos 15 mēnešos pēc Komisijas lēmuma, tādējādi sagādājot pacientiem iespēju pāriet uz nekaitīgākām zālēm, ņemot vērā dekstropropoksifēnu saturošu zāļu plašo lietošanu un to iedarbību uz lielu pacientu skaitu dažās dalībvalstīs.

Lai gan letālas pārdozēšanas risks pastāv, *CHMP* uzskatīja, ka parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu gadījumā tas ir ierobežots, ņemot vērā to, ka tās ievada (veselības aprūpes speciālisti) slimnīcas apstākļos, un to, ka saskaņā ar šo zāļu klasifikāciju tās izrakstāmas kā narkotiskas zāles (dalībvalstīs, kur tās reģistrētas) un nav pierādījumu par letālas pārdozēšanas gadījumiem, īpaši par nejaušas pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr *CHMP* ņēma vērā arī labi zināmo šauro terapeitisko diapazonu, kā arī citus ar parenterālu opioīdu lietošanu saistītos zināmos riskus, kā arī ar parenterālu dekstropropoksifēna lietošanu potenciāli saistīto risku, piemēram, pārmērīgu lietošanu un atkarību, un, ņemot vērā, ka parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu iedarbīgums nav noteikts, *CHMP* secināja, ka parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir nelabvēlīga, un ieteica apturēt to reģistrācijas apliecības 15 mēnešos pēc Komisijas lēmuma, tādējādi sagādājot veselības aprūpes speciālistiem iespēju sagatavoties iespējamajai pārejai uz citu zāļu lietošanu. Lai panāktu apturēšanas lēmuma atcelšanu, reģistrācijas apliecību īpašniekiem jānodrošina pierādījumi par parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

PAMATOJUMS REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU APTURĒŠANAI

Tā kā

- Komiteja apsvēra saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto pārskatīšanu attiecībā uz dekstropropoksifēnu saturošām zālēm;
- Komiteja novērtēja vairāku reģistrācijas apliecību īpašnieku 2009. gada 15. jūlijā iesniegto pārskatīšanas pamatojumu, reģistrācijas apliecību īpašnieku mutvārdu skaidrojuma gaitā 2009. gada 20. oktobrī saņemto informāciju, kā arī zinātnisko apspriešanu Komitejā;
- Komiteja uzskatīja, ka parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu iedarbīgums nav pierādīts;
- Komiteja apsprieda letālas pārdozēšanas risku, lietojot dekstropropoksifēnu. Komiteja atzīmēja, ka parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu gadījumā šis risks ir ierobežots, ņemot vērā, ka tās ievada (veselības aprūpes speciālisti) slimnīcas apstākļos, un saskaņā ar šo zāļu klasifikāciju tās izrakstāmas kā narkotiskas zāles (dalībvalstīs, kur tās reģistrētas). Taču *CHMP* atzīmēja dekstropropoksifēnu saturošo zāļu šauru terapeitisko diapazonu. Turklāt *CHMP* apsvēra pārējos ar parenterālu opioīdu lietošanu saistītos riskus, piemēram, pārmērīgas lietošanas un atkarības risku.
- Komiteja secināja, ka risks, lietojot dekstropropoksifēnu saturošas zāles simptomātiskā sāpju ārstēšanā, pārsniedz potenciālo ieguvumu, ņemot vērā, ka iedarbīgums nav pierādīts.

Pēc pievienotajā pārskatīšanas novērtējuma ziņojumā izklāstītās jautājuma izskatīšanas *CHMP* ieteica apturēt visu I pielikumā minēto parenterāli lietojamo zāļu reģistrācijas apliecības nākamo 15 mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma, tādējādi nodrošinot veselības aprūpes speciālistiem iespēju sagatavoties iespējamajai pārejai uz citu zāļu lietošanu. Lai panāktu apturēšanas lēmuma atcelšanu, reģistrācijas apliecību īpašniekiem jānodrošina pierādījumi par parenterāli lietojamu dekstropropoksifēnu saturošu zāļu labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību noteiktā pacientu populācijā.

III PIELIKUMS
NOSACĪJUMI APTURĒŠANAS ATCELŠANAI

Lai apturēšanas lēmums tiktu atcelts, reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāiesniedz valstu kompetentajām iestādēm sekojošais:

- pierādījumi par pacientu populāciju, kurā parenterāli lietojamu dekstropropoksifēna zāļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga.