

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc/ dekstropropoksyfen/ paracetamol/kofeina</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Grecja	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe, podanie dożylne
Grecja	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie domięśniowe, podanie dożylne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH DEKSTROPROPOKSYFEN (zob. Aneks I)

Produkty lecznicze zawierające dekstropropoksyfen (jako składnik pojedynczy lub w połączeniu z paracetamolem bądź paracetamolem/kofeiną) są stosowane w objawowym leczeniu bólu i posiadają obecnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie kilku państw członkowskich. Przyjęte w państwach członkowskich wskazania do stosowania znacznie różnią się pomiędzy sobą pod względem zastosowanych określeń, tzn. „ból o nasileniu umiarkowanym do dużego”, „ból o nasileniu łagodnym do umiarkowanego”, „ból ostry i przewlekły o różnej etiologii”.

Na podstawie dowodów szkodliwości pochodzących ze zgłoszeń dotyczących śmiertelnych przypadków przedawkowania, rozbieżnych danych pochodzących z przeglądów dotyczących bezpieczeństwa oraz poprzednio podejmowanych działań regulacyjnych na terenie niektórych państw członkowskich, w celu rozpatrzenia do tego zagadnienia z zakresu zdrowia publicznego Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażu zgodnie z art. 31 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, dotyczącą produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen i paracetamol. W dniu 30 listopada 2007 r. sprawa została zatem przedstawiona CHMP.

Biorąc pod uwagę główne zastrzeżenia CHMP dotyczące toksyczności dekstropropoksyfenu i uwzględniając jego wąski współczynnik terapeutyczny oraz działania niepożądane ze strony układu krążenia i układu oddechowego, a także brak informacji dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jako pojedynczy składnik, w dniu 31 marca 2009 r. Komisja Europejska uznała, że zakres arbitrażu powinien objąć również produkty lecznicze posiadające dopuszczenie do obrotu i zawierające wyłącznie dekstropropoksyfen.

CHMP dokonał przeglądu danych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i odnoszących się do powyższych zagadnień, a także innych dostępnych danych pochodzących z państw członkowskich i dotyczących przypadków zatruc lekami obejmujących dekstropropoksyfen i badań dotyczących podejrzanych przypadków zgonów na terenie tych państw.

Skuteczność

Dostępne dane dotyczące skuteczności są ograniczone ze względu na niedociągnięcia metodologiczne, takie jak nieobliczenie wielkości badanej próby w przypadku większości badań z podwójnie ślełą próbą dotyczących bólu ostrego oraz brak danych na temat skuteczności długoterminowej, które wspierałyby stosowanie stałego połączenia dekstropropoksyfenu i paracetamolu w terapii przewlekłej.

Pomimo że dostępne metaanalizy w przeważającej części obejmują badania dotyczące pojedynczej dawki leku, zdobyte dzięki nim dane pozwoliły także na uzyskanie dokładniejszych informacji na temat skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen. Jeśli chodzi o pojedynczą dawkę dekstropropoksyfenu wynoszącą 65 mg stosowaną w leczeniu bólu pooperacyjnego, liczba chorych, u których należało stosować preparat (NNT), aby uzyskać przynajmniej 50-procentowe zmniejszenie bólu w ciągu 4–6 godzin, wynosiła 7,7 (95-procentowy przedział ufności 4,6–22) w porównaniu z placebo. Oznacza to, że w przeciwieństwie do działania placebo, po podaniu 65 mg dekstropropoksyfenu jeden na ośmiu pacjentów z dolegliwościami bólowymi o nasileniu umiarkowanym do dużego uzyskuje co najmniej 50-procentowe ograniczenie bólu. Dla równoważnej dawki dekstropropoksyfenu stosowanej w połączeniu z paracetamolem w dawce 650 mg wartość NNT wynosiła 4,4 (3,5–5,6) w porównaniu z placebo; wskazywało to na większą skuteczność preparatu złożonego.

W bólu ostrym połączenie dekstropropoksyfenu z paracetamolem w stałych dawkach wydawało się skutecznym lekiem przeciwbólowym. Takiego efektu można się było spodziewać, ponieważ sam paracetamol jest skutecznym lekiem przeciwbólowym. Jednakże badania kliniczne nie dostarczają jednoznacznych dowodów na większą skuteczność połączenia dekstropropoksyfenu z paracetamolem w porównaniu ze standardowymi dawkami leczniczymi paracetamolu stosowanego w monoterapii. W badaniach, których wyniki sugerują większą skuteczność terapii skojarzonej, stosowano subterapeutyczne dawki paracetamolu. Wykazano również większą skuteczność ibuprofenu stosowanego w pojedynczej dawce w leczeniu bólu pooperacyjnego o dużym nasileniu; w tej sytuacji tramadol był równie skuteczny.

W bólu przewlekłym inne preparaty skojarzone zawierające paracetamol i leki z grupy opioidów (takie jak połączenie w stałej dawce paracetamolu z fosforanem kodeiny) lub skojarzenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) i leku z grupy opioidów innego niż dekstropropoksyfen wykazały co najmniej taką samą skuteczność, jak połączenie w stałej dawce dekstropropoksyfenu z paracetamolem.

Bezpieczeństwo

Ogólny profil bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen opracowany został na podstawie licznych doświadczeń po wprowadzeniu ich do obrotu (okres ponad 40 lat).

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych zakończonych zgonem należały zaburzenia w obrębie dróg żółciowych, zaburzenia skóry, zaburzenia ogólne, zaburzenia krwi i układu limfatycznego, zaburzenia układu nerwowego, układu pokarmowego oraz układu krążenia.

Jednakże największe zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania dekstropropoksyfenu wzbudza jego bardzo wąski indeks terapeutyczny w normalnych warunkach stosowania: w następstwie przedawkowania, arytmie serca (których nie można odwrócić, stosując nalokson) i działania uboczne związane ze stosowaniem opioidów (jak np. depresja oddechowa) występują szybko na początku i często ze skutkiem śmiertelnym – istnieją dowody potwierdzające, że częstość występowania przypadków śmiertelnych jest wyższa niż np. w przypadku trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.

Wąski indeks terapeutyczny oznacza, że przypadkowe przedawkowanie jest możliwe w normalnych warunkach stosowania, w szczególności w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki lub w połączeniu z niewielką nawet ilością alkoholu.

W 2005 r. w Wielkiej Brytanii, Szwecji, Francji i Irlandii przeprowadzono przegląd stosunku korzyści do ryzyka dla produktów zawierających dekstropropoksyfen, w następstwie którego wycofano z rynku w Wielkiej Brytanii, Szwecji i Irlandii stałą dawkę łączonego produktu (paracetamol + dekstropropoksyfen). Od tego czasu zgromadzono znaczną ilość nowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tych produktów.

W szczególności bardziej wyczerpujące dane o zgonach na poziomie krajowym we Francji, zwłaszcza wyniki badań toksykologicznych medycyny sądowej, dostarczyły dowodów na znacznie większą liczbę zgonów związanych ze stosowaniem produktów zawierających dekstropropoksyfen niż wcześniej szacowano.

Podobnie w Irlandii przeprowadzona w 2009 r. analiza dodatkowych danych z jednostki ds. badań nad alkoholem i narkotykami rady ds. badań zdrowotnych wykazały znacznie zaniżone dane dotyczące zgonów związanych z produktami zawierającymi dekstropropoksyfen – wskazujące na piętnastokrotnie wyższą umieralność niż wcześniej odnotowano.

Również badania w Wielkiej Brytanii potwierdziły korzyści z wycofania dekstropropoksyfenu z rynku – istnieją wyraźne dowody na spadek w liczbie zgonów związanych z dekstropropoksyfenem, przy braku wzrostu liczby zgonów związanych z zatruciem innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwbólowymi.

Po dokonaniu przeglądu dostępnych danych CHMP uznał, że poszczególne źródła danych dostarczające odmiennych informacji (zgłoszenia spontaniczne, zakłady medycyny sądowej i toksykologii, krajowe rejestry zgonów) wskazują ogółem na występowanie znaczącej liczby zgonów, w przypadku których stwierdzono toksyczne stężenia dekstropropoksyfenu.

Na podstawie dostępnych źródeł danych CHMP był zdania, że spontaniczne zgłoszenia przyczyniają się do istotnego niedoszacowania liczby zgłaszanych zgonów mających związek ze stosowaniem dekstropropoksyfenu. CHMP uznał również, że w tej sytuacji dane pochodzące z krajowych zakładów toksykologii podlegają ograniczeniom, ponieważ dekstropropoksyfen może doprowadzić do zgonu niezwykle szybko (w przeciągu godziny); jeśli zgon pacjenta nastąpi przed jego kontaktem z opieką zdrowotną, to zakład toksykologii nie zostanie powiadomiony. Z uwagi na powyższe, najbardziej wiarygodne dane pochodzą z badań z zakresu medycyny sądowej oraz krajowych rejestrów zgonów. Pełny przegląd śmiertelnych przypadków przedawkowania związanych ze stosowaniem dekstropropoksyfenu (w monoterapii lub w połączeniu z paracetamolem/kofeiną) potwierdza główne zastrzeżenie dotyczące prowadzącej do zgonu toksyczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w normalnych warunkach stosowania w związku z ich wąskim wskaźnikiem terapeutycznym.

Ze względu na możliwość ograniczenia ryzyka przedawkowania leku w sposób przypadkowy (przez pacjenta przyjmującego większą dawkę ze względu na brak skuteczności preparatu) lub celowy (zależny od miejsca przechowywania), dostępność postaci przeznaczonej do stosowania parenteralnego może stanowić w przyszłości nową opcję terapeutyczną. Jednakże CHMP uznał, że parenteralne stosowanie leków z grupy opioidów niesie za sobą dodatkowe istotne zagrożenia będące również poważnym problemem, takie jak nadużywanie/uzależnienie i nielegalny handel.

Środki minimalizacji ryzyka

Zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne środki minimalizacji ryzyka obejmowały: ograniczenie stosowania produktu (tj. zmiany w ChPL, aby ograniczyć populację; zmniejszenie wielkości opakowania), zmianę dawkowania (tj. zmniejszenie dawek w grupie starszych osób) oraz dodanie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa (np. na temat jednoczesnego przyjmowania z alkoholem, uzależnienia i tolerancji produktu, skojarzenia z innymi lekami przeciwbólowymi działającymi ośrodkowo oraz przedawkowania u dzieci).

Jednakże nie rozważono potrzeby analizy krajowych danych na temat zgonów, a w szczególności danych patologii sądowej, aby uzyskać pewność co do skuteczności środków minimalizacji ryzyka: aby ocenić skuteczność środków minimalizacji ryzyka, nie można korzystać z rutynowo gromadzonych (spontanicznych) danych ze względu na znacznie zaniżone dane na temat nawet poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonu. Ponadto w niektórych państwach członkowskich zestawienie odpowiednich danych do celów arbitrażu na podstawie art. 31 było zarówno trudne i czasochłonne. Monitorowanie skuteczności działań w zakresie minimalizacji ryzyka w tych krajach byłoby również niepraktyczne i w średnim terminie niemożliwe.

Poza wzmocnionymi ostrzeżeniami i bardziej wyczerpującymi przeciwwskazaniami zaproponowanymi przez kilka podmiotów odpowiedzialnych, inne propozycje zmiany w ChPL i ulotce informacyjnej, np. w odniesieniu do wskazania, odzwierciedlały istniejące różnice w poszczególnych państwach w Europie i były często wewnętrznie niespójne.

Stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie dostępnych danych wykazano jedynie ograniczoną skuteczność produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w objawowym leczeniu bólu. Pomimo że niektórzy pacjenci oceniają te produkty jako pomocne w zwalczaniu bólu, wyniki badań klinicznych nie dostarczają danych przemawiających za większą skutecznością dekstropropoksyfenu stosowanego w monoterapii lub w połączeniu z paracetamolem w porównaniu ze standardowymi dawkami leczniczymi podstawowych leków przeciwbólowych. Ponadto brak danych dotyczących skuteczności długoterminowej nie pozwala na wyciągnięcie jakichkolwiek ostatecznych wniosków w odniesieniu do skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w terapii przewlekłej.

Chociaż dane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń sugerują, że sygnały w zakresie bezpieczeństwa dotyczące przypadków przedawkowania nie są istotne, to inne, dokładniejsze dane, a zwłaszcza dane pochodzące z zakładów medycyny sądowej oraz krajowych rejestrów zgonów, potwierdzają, że ryzyko przedawkowania zakończonego zgonem w warunkach normalnego stosowania związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest istotnym problemem, głównie ze względu na wąski współczynnik terapeutyczny tych leków oraz dużą śmiertelność. Dane pochodzące z różnych dostępnych źródeł informacji (spontaniczne zgłoszenia, zakłady medycyny sądowej i toksykologii, krajowe rejestry zgonów) wskazują ogółem na występowanie istotnej liczby przypadków śmiertelnych, w których dekstropropoksyfen wykrywany był w stężeniach toksycznych. Znaczna liczba sytuacji przedawkowania zakończonych zgonem jest przypadkowa – występująca w normalnych warunkach stosowania w odniesieniu do zatwierdzonego wskazania dotyczącego bólu – i chociażby jedynie te przypadki poważnie wpływają na zdrowie publiczne.

W świetle złożoności sytuacji, w których doszło do przypadków przedawkowania zakończonych zgonem w normalnych warunkach stosowania, oraz po uwzględnieniu wąskiego współczynnika terapeutycznego i możliwości wystąpienia szybkiego zgonu, CHMP uznał, że zaproponowane powyżej działania mające na celu zmniejszenie ryzyka, takie jak ograniczenie wskazań do stosowania, zmniejszenie wielkości opakowań i/lub wprowadzenie dodatkowych ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa oraz przeciwwskazań (oprócz już zawartych w informacji o produkcie), nie przyczynią się do ograniczenia ryzyka do dopuszczalnego poziomu.

Pomimo że postać dekstropropoksyfenu przeznaczona do stosowania parenteralnego może stanowić nową opcję terapeutyczną, ta droga stosowania leków opioidowych związana jest z dodatkowymi poważnymi zagrożeniami, takimi jak nadużywanie/uzależnienie i nielegalny handel. Podejmowanie ryzyka związanego z tymi zagrożeniami wydaje się trudne do uzasadnienia, zważywszy na brak dowodów na skuteczność leczenia.

Na podstawie danych dotyczących ograniczonej skuteczności oraz znacznego ryzyka przedawkowania zakończonego zgonem (w szczególności przypadkowego przedawkowania), CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest negatywny. CHMP zalecił zatem wycofanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen.

Grupa podmiotów odpowiedzialnych nie zgodziła się z opinią zalecającą wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i zwróciła się o ponowne rozpatrzenie opinii.

Po rozważeniu szczegółowych podstaw do ponownego rozpatrzenia opinii przedstawionych przez grupę podmiotów odpowiedzialnych pisemnie i podczas ustnych wyjaśnień, CHMP uznał, że projekt proponowanego badania klinicznego mającego na celu wykazanie większej skuteczności skojarzenia dekstropropoksyfenu z paracetamolem w porównaniu z samym paracetamolem był wadliwy, i nawet dobrze zaprojektowane badanie, w świetle wąskiego indeksu terapeutycznego, nie zmieniłoby stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen.

CHMP stwierdził zatem większością głosów, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen jest negatywny i że opinia CHMP z dnia 25 czerwca 2009 r. nie powinna być ponownie rozpatrywana dla produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do podawania doustnego/doodbytniczego oraz zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu obowiązujące po upływie 15 miesięcy od wydania decyzji przez Komisję, aby umożliwić pacjentom przestawienie się na bezpieczniejsze alternatywne terapie, uwzględniając powszechne kliniczne stosowanie produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen oraz duży stopień narażenia pacjentów na stosowanie leku w niektórych państwach członkowskich.

Pomimo że istnieje ryzyko śmiertelnego przedawkowania, CHMP uznał, że jest ono ograniczone w przypadku produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego, uwzględniając podawanie w środowisku szpitalnym (podawanie przez pracowników służby zdrowia), klasyfikację tych leków jako narkotyki na receptę (w państwie członkowskim, w którym produkt jest dopuszczony do obrotu) i brak danych dotyczących śmiertelnego przedawkowania, a w szczególności przypadkowego przedawkowania. Ponieważ jednak CHMP uwzględnił również dobrze znany wąski indeks terapeutyczny, jak i inne znane zagrożenia związane ze stosowaniem opioidów do stosowania parenteralnego oraz potencjalnie związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego, jak np. nadużywanie i uzależnienie, oraz ze względu na fakt, że nie ustalono skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego jest negatywny i zalecił zwieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu po upływie 15 miesięcy od wydania decyzji przez Komisję, aby umożliwić pracownikom służby zdrowia przygotowanie się na możliwe przestawienie się na stosowanie alternatywnych terapii. Do zniesienia zawieszenia podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będą musiały dostarczyć dowody potwierdzające, że istnieje populacja pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego jest pozytywny.

PODSTAWY DO ZAWIESZENIA POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażu dotyczącą produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen, która została przeprowadzona zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami;
- Komitet ocenił podstawy do ponownego rozpatrzenia opinii przedłożone przez grupę podmiotów odpowiedzialnych w dniu 15 lipca 2009 r., informacje dostarczone przez podmioty odpowiedzialne podczas wyjaśnień ustnych w dniu 20 października 2009 r. i dyskusję naukową w ramach Komitetu;
- Komitet uznał, że nie ustalono skuteczności produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego;
- Komitet rozważył ryzyko przedawkowania ze skutkiem śmiertelnym związanym ze stosowaniem dekstropropoksyfenu. Komitet zauważył, że ryzyko jest ograniczone do produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen, uwzględniając podawanie w środowisku szpitalnym (przez pracowników służby zdrowia) i klasyfikację tych produktów leczniczych jako narkotyki na receptę (w państwie członkowskim, w którym produkt jest dopuszczony do obrotu). Jednakże CHMP przyjął do wiadomości wąski indeks terapeutyczny produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen. Ponadto CHMP rozważył inne znane zagrożenia związane ze stosowaniem opioidów do stosowania parenteralnego, jak np. nadużywanie i uzależnienie
- Komitet podsumował, że ryzyko związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen w leczeniu objawowym bólu przeważa nad potencjalnymi korzyściami, ponieważ nie wykazano skuteczności.

Po rozważeniu przedstawionego zagadnienia, jak wykazano w załączonym raporcie oceny procedury arbitrażu, CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych do stosowania parenteralnego wymienionych w Aneksie I w terminie 15 miesięcy od wydania decyzji przez Komisję, aby umożliwić pracownikom służby zdrowia przygotowanie się na możliwe przestawienie się na stosowanie alternatywnych terapii. Aby znieść zawieszenie posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu będą musieli dostarczyć dowody potwierdzające, że istnieje populacja pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego jest pozytywny.

ANEKS III
WARUNEK ZNIESIENIA ZAWIESZENIA

Aby znieść zawieszenie posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu będą musieli dostarczyć właściwym organom krajowym:

- dowody potwierdzające, że istnieje populacja pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen do stosowania parenteralnego jest pozytywny.