

Jautājumi un atbildes par dekstropropoksifēnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšanu

2009. gada 25. jūnijā Eiropas Zāļu aģentūra pabeidza dekstropropoksifēnu saturošu zāļu drošības un efektivitātes pārskatu. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka dekstropropoksifēna ieguvumi neattaisno tā izraisīto risku, un ieteica atsaukt reģistrācijas apliecības visām dekstropropoksifēnu saturošām zālēm visā Eiropas Savienībā (ES).

Pēc reģistrācijas apliecības īpašnieku lūguma *CHMP* vēlreiz pārskatīja savu lēmumu. 2009. gada 21. oktobrī Komiteja apstiprināja oficiālo ieteikumu, ka dekstropropoksifēnu saturošo zāļu ne-parenterālo zāļu formu (tablešu, kapsulu un supozitoriju) reģistrācijas apliecības ir jāatsauc. Taču parenterālai formai (injekciju šķīdumam) *CHMP* ieteica apturēt reģistrācijas apliecības darbību līdz papildu informācijas saņemšanai.

Komiteja atsaukšanu un darbības apturēšanu ieteica īstenot pakāpeniski saskaņā ar valstu ieteikumiem. Pārskatīšanu veica saskaņā ar 31. panta pārskatīšanas procedūru¹.

Kas ir dekstropropoksifēns?

Dekstropropoksifēns ir pretsāpju līdzeklis, ko lieto īslaicīgu un ilgstošu (hronisku) sāpju ārstēšanai. Tas ir vājš opioīds (opioīdi ir zāles, kas saistītas ar morfiju), kas mazina sāpes, iedarbojoties uz receptoriem galvas un muguras smadzenēs. Tas bija pieejams kā receptu zāles aptuveni 40 gadu gan atsevišķi, gan kombinācijās tablešu, kapsulu, supozitoriju un injekciju šķīduma veidā.

Tikai dekstropropoksifēnu saturošas zāles ir reģistrētas 10 dalībvalstīs (Beļģijā, Dānijā, Somijā, Francijā, Grieķijā, Itālijā, Luksemburgā, Nīderlandē, Spānijā un Zviedrijā) un dekstropropoksifēnu un paracetamolu (dažreiz arī kofeīnu) saturošas zāles ir reģistrētas sešās dalībvalstīs (Beļģijā, Kiprā, Francijā, Luksemburgā, Maltā un Portugālē), kā arī Norvēģijā.

Kāpēc tika pārskatīta informācija par dekstropropoksifēnu?

Vairākus gadus bija bažas par tiešas un nejaušas pārdozēšanas izraisītas nāves risku pacientiem, kuri lieto dekstropropoksifēnu un paracetamolu saturošas zāles. Tādēļ vairākas dalībvalstis veica šīs kombinācijas drošības pārskatīšanu, bet secinājumi bija atšķirīgi. Apvienotajā Karalistē un Zviedrijā šo zāļu reģistrācijas apliecības ir atsauktas kopš 2005. gada.

2007. gada novembrī Eiropas Komisija lūdza *CHMP* veikt pilnīgu dekstropropoksifēnu un paracetamolu saturošo zāļu ieguvuma un riska attiecības novērtējumu un sniegt atzinumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, grozīt, atsaukt vai to darbību pārtraukt visā Eiropas Savienībā. Tā kā Komitejai radās bažas arī par tikai dekstropropoksifēnu saturošu zāļu drošību, 2009. gada martā, vienojoties ar Komisiju, vērtēšanu paplašināja, un iekļāva visas zāles, kas satur tikai dekstropropoksifēnu vai tā kombinācijas.

Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

CHMP sākotnēji pārskatīja to uzņēmumu iesniegtos datus, kas tirgo dekstropropoksifēnu saturošas zāles, un šie dati ietvēra informāciju par minēto zāļu efektivitāti un drošību. Komiteja pārskatīja arī literatūrā publicētos datus, tostarp analīzes, kurās salīdzināti dažādu pētījumu rezultāti (metaanalīzes) īslaicīgai sāpju mazināšanai.

¹ Grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pants, pārskatīšanas procedūra sabiedrības interesēs.

Ņemot vērā atšķirības, kādas ir dalībvalstīs attiecībā uz ziņoto letālu pārdozēšanas gadījumu skaitu, Komiteja izskatīja arī datus no citiem avotiem, kas pieejami dalībvalstīs, tostarp ziņojumus par letāliem pārdozēšanas gadījumiem, toksikoloģijas centru, kriminālizmeklēšanas dienestu slimnīcas statistikas datus, valstu mirstības statistikas datus un toksikoloģiskos datus no tiesu medicīnas dienestiem, kā arī publicētiem un nepublicētiem pētījumiem.

CHMP norādīja, ka dati par letāliem pārdozēšanas gadījumiem un no valstu toksikoloģijas centriem nepietiekami atspoguļo nāves gadījumus dekstropropoksifēnu saturošu zāļu pārdozēšanas dēļ. Pilns teksts par dekstropropoksifēnu saturošu zāļu izraisīto risku kļuva pieejams tikai tad, kad bija aplūkoti visu tiesu medicīnas un valstu mirstības statistikas dati, tostarp toksikoloģiskie dati.

Kādi bija *CHMP* secinājumi pēc sākotnējās pārskatīšanas?

CHMP secināja, ka pieejamie dati liecina, ka dekstropropoksifēnu saturošās zāles ir vāji pretsāpju līdzekļi un to efektivitāte sāpju ārstēšanā ir ierobežota. Pieejamie pierādījumi liecina, ka dekstropropoksifēna un paracetamola kombinācija nav efektīvāka par atsevišķi lietotu paracetamolu vai ibuprofēnu īslaicīgu sāpju ārstēšanā. Komiteja pieņēma zināšanai, ka ilgstošu sāpju gadījumā nav pierādījumu, ka dekstropropoksifēns un paracetamols būtu efektīvāka kombinācija par citiem pretsāpju līdzekļiem.

Drošības ziņā Komitejas lielākās bažas bija par dekstropropoksifēna “šauru terapeitisko indeksu”. Tas nozīmē, ka ir neliela atšķirība starp devu, kāda nepieciešama pacienta ārstēšanai, un devu, kāda varētu kaitēt pacientam. Pacienti viegli var pārdozēt dekstropropoksifēnu un riskēt ar letālu iznākumu, jo dekstropropoksifēns var strauji izraisīt nāves iestāšanos. Komitejas novērtētie dati liecināja, ka daudzos letālas pārdozēšanas gadījumos tā bijusi nejauša. Diezgan bieži pacienti ir ieņēmuši citiem parakstītas zāles.

Tāpat *CHMP* secināja, ka vairākās dalībvalstīs iegūtie dati, jo īpaši no tiesu medicīnas centriem un valstu mirstības statistika, liecināja, ka nozīmīgs nāves gadījumu skaits ir saistīts ar zāļu pārdozēšanu pacientiem, kuri lieto dekstropropoksifēnu. Ierosinātie pasākumi riska mazināšanai, piemēram, turpmāki brīdinājumi vai ierobežojumi, vai iepakojuma lielumu ierobežojumi netika uzskatīti par atbilstoši sabiedrības veselības aizsardzībai.

Ņemot vērā tobrīd pieejamo datu novērtējumu un zinātniskās apspriedes Komitejā, *CHMP* secināja, ka visu dekstropropoksifēnu vai tā kombinācijas saturošo zāļu sniegtie ieguvumi neattaisno izraisīto risku. Tādēļ Komiteja ieteica atsaukt reģistrācijas apliecības šīm zālēm visā ES.

Komiteja atzina, ka ir svarīgi, lai pacienti turpinātu saņemt atbilstošus pretsāpju līdzekļus, un ka tiem pacientiem, kuri pašlaik lieto dekstropropoksifēnu saturošās zāles, ārstēšana jānomaina ar alternatīviem līdzekļiem. Lai nodrošinātu zāļu parakstītājiem pietiekami daudz laika piemērotākās ārstēšanas noteikšanai konkrētiem pacientiem, Komiteja ieteica zāles no tirgus atsaukt pakāpeniski. Katras dalībvalsts atbildība būs noteikt šīs atsaukšanas termiņus un novērtēt citu pasākumu nepieciešamību, piemēram, vai nepieciešams sniegt ieteikumus zāļu parakstītājiem un pacientiem par drošu un efektīvu sāpju mazināšanu.

Kas notika atzinuma pārskatīšanas laikā?

Atzinuma pārskatīšanas laikā *CHMP* vēlreiz vērtēja iepriekš saņemtos datus, ņemot vērā dekstropropoksifēnu saturošo zāļu dažādās zāļu formas. *CHMP* ņēma vērā arī pacientu organizāciju viedokļus.

Kādi bija *CHMP* secinājumi pēc atzinuma pārskatīšanas?

Pēc atzinuma pārskatīšanas Komiteja apstiprināja, ka dekstropropoksifēnu saturošu zāļu ne-parenterālās zāļu formas neattaisno risku un ieteica tās atsaukt.

CHMP norādīja, ka par parenterālās zāļu formas drošību bažas ir mazākas, jo šīs zāles lieto tikai slimnīcās, kur ir mazāks zāļu pārdozēšanas risks. Tomēr nebija pietiekamas informācijas par šo zāļu efektivitāti. Tādēļ *CHMP* ieteica pārtraukt dekstropropoksifēnu saturošu zāļu parenterālo zāļu formu reģistrācijas apliecību darbību līdz turpmākas informācijas saņemšanai, lai redzētu, vai ieguvums attaisno risku.

Kādi ir ieteikumi pacientiem?

- Pacientiem, kuri pašlaik lieto dekstropropoksifēnu saturošās zāles, nākamā apmeklējumā ar ārstu jāpārskata veikta ārstēšana.
- Pacienti, kuriem ir dekstropropoksifēnu saturošās zāles, kuras viņi vairs nelieto, jāaicina tās nodot farmaceitam drošai iznīcināšanai.

Kādi ir ieteikumi zāļu parakstītājiem?

- Zāļu parakstītājiem atbilstoši valstu ieteikumiem rūpīgi jāapsver labākie alternatīvie ārstēšanas līdzekļi pacientiem, kuri pašlaik lieto dekstropropoksifēnu saturošas zāles.
- Zāļu parakstītājiem jāzina, ka dekstropropoksifēnu saturošu zāļu pieejamība mazināsies, tās atsaucot no tirgus saskaņā ar valstīs noteiktiem termiņiem. Šajā laikā nav ieteicams sākt dekstropropoksifēnu saturošu zāļu lietošanu jauniem pacientiem.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2010. gada 14. jūnijā.