

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

Dekstropropoksüfeeni sisaldavad ravimid, millel on Euroopa Liidus müügiluba

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus/ dekstropropoksüfeen / paratsetamool / kofeiin</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Kreeka	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Süstelahus	Intramuskulaarne, Intravenoosne
Kreeka	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Süstelahus	Intramuskulaarne, Intravenoosne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

DEKSTROPROPOKSÜFEENI SISALDAVATE RAVIMITE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Dekstropropoksüfeeni (kas ainsa komponendina või koos paratsetamooli või paratsetamooli/kofeiini kombinatsiooniga) sisaldavaid ravimeid kasutatakse valu sümptomaatiliseks raviks ning neil on praegu mitmes liikmesriigis müügiluba. Eri liikmesriikides on heakskiidetud näidustused märgatavalt erinevad: „mõõdukas kuni tugev valu”, „nõrk kuni mõõdukas valu” ning „mitmesuguste põhjustega äge ja krooniline valu”.

Arvestades surmava üleannustamise teadetest saadud andmeid kahjulikkuse kohta, ohutusuannetes sisalduvaid lahknevusi ja mitmes liikmesriigis varem võetud regulatiivseid meetmeid, algatas Euroopa Komisjon muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 lõike 2 kohase esildismenetluse, et käsitleda dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli sisaldavate ravimitega seotud rahvatervise küsimust ning esitas seetõttu küsimuse 30. novembril 2007 inimravimite komiteele arutamiseks.

Olles kaalunud dekstropropoksüfeeni toksilisuse probleemi, mille tõstatas inimravimite komitee, ning võttes arvesse toimeaine väikest terapeutilist indeksit ja kahjulikku mõju kardiorespiratoorsüsteemile, samuti teabe puudumist dekstropropoksüfeeni ainsa komponendina sisaldavate ravimite kasutamise kohta, nõustus Euroopa Komisjon 31. märtsil 2009 esildise ulatust laiendama nii, et see hõlmaks ka üksnes dekstropropoksüfeeni sisaldavaid heakskiidetud ravimeid.

Inimravimite komitee vaatas läbi andmed, mille müügilubade hoidjad esitasid vastusena ülalnimetatud probleemidele, ning samuti olemasolevad liikmesriikide andmed seoses dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite mürgistustega ja kahtlaste surmajuhtumite uurimisega nendes riikides.

Efektiivsus

Olemasolevad efektiivsuse andmed on metoodika puuduste tõttu piiratud, näiteks enamikus topeltblinddates ägeda valu uuringutes puuduvad valimi suuruse arvutused, samuti puuduvad pikaajalise efektiivsuse andmed, mis toetaksid fikseeritud kombinatsioonis manustatava dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli kasutamist pikaajalises ravis.

Kuigi olemasolevad metaanalüüsid sisaldasid peamiselt ühekordse annuse uuringuid, võimaldasid need saada dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsuse kohta ka põhjalikumat teavet. Operatsioonijärgse valu raviks kasutatud dekstropropoksüfeeni ühe 65 mg annuse korral oli platseeboga võrreldes ravitoime avaldumist iseloomustav patsientide arv 7,7, kellel valu vähenes 4–6 tunni jooksul vähemalt 50% võrra (95% usaldusvahemik: 4,6–22). See suurus tähendab, et ühel kaheksast mõõduka kuni tugeva valuga patsiendil leevenes valu 65 mg dekstropropoksüfeeni manustamisel vähemalt 50%, platseebo korral ei oleks neil valu sel määral vähenenud. Samaväärse dekstropropoksüfeeni annuse kasutamisel kombineerituna 650 mg paratsetamooliga oli platseeboga võrreldes ravitoime avaldumist iseloomustav patsientide arv 4,4 (95% usaldusvahemik: 3,5–5,6), mis näitab suuremat efektiivsust.

Ägeda valu korral osutus dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli fikseeritud kombinatsioon efektiivseks valuvaigistiks, mis oli ootuspärane, sest paratsetamool on ise efektiivne valuvaigisti. Kliinilistes uuringutes ei ole aga saadud selgeid tõendeid, et dekstropropoksüfeeni ja paratsetamooli kombinatsioon oleks efektiivsem kui ainult paratsetamooli tavalised terapeutilised annused – ainult paratsetamooli suuremale efektiivsusele viitavates uuringutes kasutati paratsetamooli subterapeutilisi annuseid. Tugeva operatsioonijärgse valu leevendamisel on efektiivsemaks osutunud ka ühe annusena manustatud ibuprofeen; tramadool on sellises olukorras sama efektiivne.

Kroonilise valu korral on muud paratsetamooli ja teatud opioidi kombinatsioonid (näiteks paratsetamooli ja kodeiinfosfaadi fikseeritud annuse kombinatsioon) või mittesteroidse põletikuvastase ravimi ja muu opioidi kui dekstropoksüfeeni kombinatsioon osutunud vähemalt sama efektiivseks kui dekstropoksüfeeni ja paratsetamooli fikseeritud kombinatsioon.

Ohutus

Dekstropoksüfeeni sisaldavate ravimite üldine ohutusprofiil põhineb ulatuslikul turustamisjärgsel kogemusel (üle 40 aasta).

Kõige sagedamini teatatud surmavad kõrvalnähud hõlmasid hepatobiliaarseid häireid, nahahäireid, üldisi häireid, vere ja lümfisüsteemi häireid, närvisüsteemi häireid, gastrointestinaalseid häireid ja südamehäireid.

Samas on dekstropoksüfeeni põhiliseks ohutusprobleemiks selle väga väike terapeutiline indeks, kui seda kasutatakse tavapärastel tingimustel: pärast üleannustamist tekivad kiiresti südame arütmiaid (mida ei saa pöörata naloksooniga) ja opioidide kõrvalnähud (nagu respiratoorne depressioon), mis lõpevad sageli surmaga – on andmeid, et surmajuhtude sagedus on suurem kui näiteks tritsükliliste antidepressantide korral.

Väike terapeutiline indeks tähendab, et juhuslik üleannustamine on tavalistel kasutustingimustel reaalselt võimalik, eelkõige kui patsiendid võtavad samal ajal ka teatud muid ravimeid või tarbivad isegi väikese koguse alkoholi.

Alates sellest, kui 2005. aastal toimus Ühendkuningriigis, Rootsis, Prantsusmaal ja Iirimaa dekstropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhte analüüs – millele järgnes fikseeritud annustega preparaatide (paratsetamool + dekstropoksüfeen) kõrvaldamine Ühendkuningriigi, Rootsi ja Iirimaa turult –, on teatavaks saanud märkimisväärses koguses uut olulist ohutusteavet.

Eelkõige tõendasid Prantsusmaa riikliku tasandi põhjalikumad suremuse andmed, peamiselt kohtutoksikoloogilised tulemused, seni hinnatust märkimisväärselt arvukamaid surmajuhtumeid, mis olid seotud dekstropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasutamisega.

Samamoodi selgus 2009. aastal Iirimaa terviseuuringute nõukogu alkoholi- ja ravimiuuringute osakonna lisaandmete analüüsist märkimisväärselt väiksema arvu surmajuhtumite teatamine seoses dekstropoksüfeeni sisaldavate ravimitega, osutades seni teatatust viisteist korda suuremale suremusele.

Ka Ühendkuningriigis korraldatud uuringud näitasid dekstropoksüfeeni turult eemaldamise kasulikkust, tõendades selgelt dekstropoksüfeeniga seotud surmajuhtumite arvu vähenemist, ilma et suremus teiste tavaliste analgeetikumide mürgistuste tõttu oleks suurenenud.

Olles läbi vaadanud kõik kättesaadavad andmed, leidis inimravimite komitee, et andmeallikatelt (spontaansed teated, kohtuekspertiisikeskused, mürgistusteabekeskused, riiklik suremusstatistika) saadud andmed näitavad üldiselt märkimisväärselt suurt surmajuhtumite arvu, mille korral on tuvastatud dekstropoksüfeeni toksilised kogused.

Kättesaadavate andmeallikate põhjal jõudis inimravimite komitee arvamusele, et spontaansetes teadetes alahinnati märkimisväärselt dekstropoksüfeeniga seotud teatatud surmajuhtumite arvu. Inimravimite komitee võttis arvesse ka asjaolu, et selles kontekstis on ka riiklikest mürgistuskeskustest saadud andmed piiratud väärtusega, sest dekstropoksüfeen võib põhjustada surma äärmiselt kiiresti (vähem kui tunniga); kui patsient sureb enne arstiabi saabumist, siis on tõenäoline, et mürgistuskeskuse poole ei

pöörduta. Sel põhjusel on kohtuekspertiisi analüüsides ja riiklikus suremusstatistikas sisalduvad andmed kõige usaldusväärsemad ning täielik ülevaade dekstropropoksüfeeniga (nii ainsa toimeainena kui ka koos paratsetamooli/kofeiiniga) seotud surmavatest üleannustamistest süvendab arvamust, et väikese terapeutilise indeksi tõttu tavalistel kasutustingimustel manustatavate dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite surmav toksilisus on raske probleem.

Parenteraalse ravimpreparaadi kasutamist võib pidada täiendavaks ravivõimaluseks, sest väidetavalt vähendaks see nii juhusliku üleannustamise (patsient võtab efektiivsuse puudumise tõttu rohkem ravimit) kui ka tahtliku üleannustamise ohtu (olenevalt ravimivarude hoiukohast). Inimravimite komitee leidis siiski, et parenteraalsete opioididega kaasnevad täiendavad märkimisväärsed ohud, näiteks kuritarvitamine/sõltuvus ja kõrvalekaldu mine, on samuti raske probleem.

Riski minimeerimise meetmed

Müügiloa hoidjate pakutud riski minimeerimise meetmed sisaldasid ravimi kasutamise piiramist (st muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes, et piirata sihtpopulatsiooni; pakendi suuruse vähendamine), annustamise muutmist (nt annuste vähendamine eakatel) ja täiendavate erihoiatuste lisamist (nt alkoholi samaaegse tarvitamise kohta, sõltuvuse ja taluvuse kohta, kombineerimise kohta teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate analgeetikumidega ning üleannustamise kohta lastel).

Samas ei pööratud tähelepanu vajadusele riiklike suremusandmete, eelkõige kohtupatoloogia andmete järele, mille alusel saaks kontrollida riski minimeerimise meetmete toimimist: rutiinselt kogutavate (spontaansete) andmete alusel ei saa riski minimeerimise meetmete efektiivsust hinnata, sest ka rasketest kõrvalnähtudest, sh surmast alati ei teatata. Peale selle on mõnes liikmesriigis artikli 31 esildismenetluse jaoks oluliste andmete kogumine raske ja ka aeganõudev ning nendes riikides ei oleks riski minimeerimise meetmete efektiivsuse jälgimine praktiline ega keskmises perspektiivis isegi teostatav.

Peale rangemate hoiatuste ja ulatuslikumate vastunäidustuste, mida pakkusid välja mitu müügiloa hoidjat, kajastasid teised ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused – nt seoses näidustusega – olemasolevat varieeruvust Euroopas. Muudatused ei olnud sageli järjekindlad ka sama dokumendi piires.

Kasulikkuse ja riski suhe

Kättesaadavad andmed näitasid, et valu sümptomaatilises ravis oli dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsus piiratud. Kuigi mõne patsiendi arvates on nendest ravimitest valu leevendamisel kasu, ei kinnita kliiniliste uuringute tulemused lihtsate valuvaigistite tavaliste terapeutiliste annuste mõjuga võrreldes dekstropropoksüfeeni suuremat efektiivsust ei iseseisva ravimina ega ka kombinatsioonis paratsetamooliga. Peale selle ei võimaldanud pikaajalise efektiivsuse andmete puudumine teha mingeid kindlaid järeldusi dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite efektiivsuse kohta pikaajalises ravis.

Kuigi spontaansete teadete põhjal ei olnud üleannustamise mõju ohutusele märkimisväärne, kinnitasid muud täielikumad, eelkõige kohtuekspertiisi keskuste ja riikliku suremusstatistika andmed, et juhusliku üleannustamise risk, kui dekstropropoksüfeeni sisaldavaid ravimeid manustatakse tavalistel kasutustingimustel, on peamiselt nende ravimite väikese terapeutilise indeksi ja suure letaalsuse tõttu raske probleem. Kättesaadavates andmeallikates (spontaansed teated, kohtuekspertiisi- ja mürgistuskeskuste andmed, riiklik suremusstatistika) sisalduvad erinevad tulemused tõendasid selliste surmajuhtumite üldist märkimisväärselt suurt arvu, mille korral tuvastati dekstropropoksüfeeni toksilises koguses. Suur osa surmavatest üleannustamistest oli juhuslik ja tekkis siis, kui ravimit manustati tavalistel kasutustingimustel, registreeritud näidustuse (valu) raviks. Ainuüksi nende juhtude mõju rahvatervisele on märkimisväärne.

Võttes arvesse keerulist konteksti, kus surmava üleannustamise juhtumid toimusid tavalistel kasutustingimustel, ning arvestades ravimite väikest terapeutilist indeksit ja võimalikku kiiret surma põhjustamist, jõudis inimravimite komitee arvamusele, et eespool soovitatud riskide minimeerimise meetmetega – näidustuse kitsendamine, pakendi suuruse vähendamine ja/või täiendavate ohutushoiatuste ning vastunäidustuste lisamine (sealhulgas need, mida ravimiteave ei sisalda) –, ei ole võimalik riske vastuvõetava tasemeni vähendada.

Kuigi dekstropropoksüfeeni sisaldavat parenteraalset ravimit võib pidada täiendavaks ravivõimaluseks, kaasnevad parenteraalsete opioididega märkimisväärsed lisariskid, näiteks kuritarvitamine/sõltuvus ja kõrvalekalldumine, mida on efektiivsuse andmete puudumist arvestades käesoleval juhul keerukas õigustada.

Ravimi vähese efektiivsuse ja surmava üleannustamise (eelkõige juhusliku üleannustamise) märkimisväärse riski tõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne. Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee kõik dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite müügiload tagasi võtta.

Mõned müügiloa hoidjad ei nõustunud arvamusega, milles soovitati müügiload tagasi võtta, ja nad palusid arvamuse taasläbivaatamist.

Olles kaalunud müügiloa hoidjate kõiki kirjalikult ja suuliste selgitustena esitatud andmeid, otsustas inimravimite komitee, et soovitatud kliiniline uuring, mis tõendaks dekstropropoksüfeeni ja parasetamooli kombinatsiooni suuremat efektiivsust võrreldes üksnes parasetamooli manustamisega, on vigase ülesehitusega, aga ka hea ülesehitusega uuring ei muudaks dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhet seoses väikese terapeutilise indeksiga.

Seetõttu otsustas inimravimite komitee enamushääletusega, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne ning oraalsete/rektaalsete dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kohta 25. juuni 2009 tehtud otsust ei pea üle vaatama ja soovitas Euroopa Komisjoni otsusele järgneva 15 kuu jooksul müügiload tagasi võtta, et võimaldada patsientidel üle minna ohutumatele alternatiivravimitele, arvestades dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite ulatuslikku kliinilist kasutamist ja neid manustavate patsientide suurt arvu mõnes liikmesriigis.

Kuigi eksisteerib surmava üleannustamise risk, arvas inimravimite komitee, et see piirdub dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimitega, mida manustatakse haiglas tervishoiuspetsialistide järelevalve all, ja need ravimid on klassifitseeritud narkootilisi aineid sisaldavateks retseptiravimiteks (liikmesriikides, kus ravimitel on müügiluba) ning surmava üleannustamise, eelkõige juhusliku üleannustamise kohta puuduvad tõendid. Inimravimite komitee võttis siiski arvesse ka hästi tõendatud väikest terapeutilist indeksit, samuti teisi parenteraalsete opioidide kasutamisega seotud teadaolevaid riske ja dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimitega seotud võimalikke riske, nagu kuritarvitamine ja sõltuvus, ning ka seda, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite efektiivsus ei ole kindlaks määratud, ning järeldas, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne, ning soovitas Euroopa Komisjoni otsusele järgneva 15 kuu jooksul müügiload peatada, et võimaldada tervishoiuspetsialistidel võtta kasutusele alternatiivravimid. Peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama tõendid patsiendipopulatsioonidest, kellel dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.

MÜÜGILUBADE PEATAMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite kohta;
- komitee hindas müügiloa taasläbivaatamise põhjendusi, mille 15. juulil 2009 oli esitanud rühm müügiloa hoidjaid, nende antud suulisi selgitusi 20. oktoobril 2009 ja komitees toimunud teaduslikku arutelu;
- komitee leidis, et dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite efektiivsus ei ole tõendatud;
- komitee kaalus dekstropropoksüfeeni surmava üleannustamise riski. Komitee märkis, et see piirdub dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimitega, mida manustatakse haiglas tervishoiuspetsialistide järelevalve all ja need ravimid on klassifitseeritud narkootilisi aineid sisaldavateks retseptiravimiteks (liikmesriikides, kus ravimitel on müügiluba). Inimravimite komitee võttis arvesse ka dekstropropoksüfeeni sisaldavate ravimite väikest terapeutilist indeksit. Lisaks kaalus komitee teisi teadaolevaid riske, nagu kuritarvitamine ja sõltuvus, mis on seotud parenteraalsete opioidide kasutamisega;
- komitee järeldas, et riskid, mis on seotud dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite kasutamisega sümptomaatilise valu raviks, ületavad võimaliku kasulikkuse, sest ravimite efektiivsust ei ole tõendatud.

Inimravimite komitee, olles kaalunud lisatud esildise hindamisaruannet, soovitas Euroopa Komisjoni otsusele järgneva 15 kuu jooksul peatada kõigi I lisas nimetatud ravimite müügiloa, et võimaldada tervishoiuspetsialistidel ette valmistada üleminek alternatiivravimite kasutamisele. Peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama tõendid patsiendipopulatsioonidest, kellel on dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

III LISA
MÜÜGILOA PEATAMISE LÕPETAMISE TINGIMUS

Peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama pädevatele riiklikele asutustele järgmised andmed:

- tõendid patsiendipopulatsioonidest, kellel on dekstropropoksüfeeni sisaldavate parenteraalsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne.