

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY
JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

Az Európai Unióban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis/ dextropropoxifen/ paracetamol/ koffein</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Görögország	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Oldatos injekció	Intramuscularis alkalmazás, intravénás alkalmazás
Görögország	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Oldatos injekció	Intramuscularis alkalmazás, intravénás alkalmazás

II. MELLÉKLET

AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉNEK INDOKOLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A DEXTROPROPOXIFENT TARTALMAZÓ GYÓGYSZEREK TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (lásd az I. mellékletet)

A dextropropoxifent tartalmazó gyógyszereket (egyetlen összetevőként, illetve paracetamollal vagy paracetamollal/koffeinnel kombinációban) a fájdalom tüneti kezelésére alkalmazzák, és ezek jelenleg számos tagállamban engedélyezettek. A tagállamokban az engedélyezett javallatok jelentősen eltérnek egymástól, ezek: „közepes mértékű/súlyos fájdalom”, „enyhe/közepes mértékű fájdalom” és „különböző eredetű akut és krónikus fájdalom”.

Az Európai Bizottság – a halálos túladagolásról szóló jelentések szerinti veszélyek bizonyítékai, valamint a számos tagállamban eltérő biztonságossági felülvizsgálatok és korábbi szabályozási intézkedések alapján – ennek a dextropropoxifent és paracetamolt tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó közegészségügyi kérdésnek a kezelése érdekében a módosított 2001/83/EK rendelet 31. cikkének (2) bekezdése szerinti beterjesztést kezdeményezett, és az ügyet 2007. november 30-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) utalta.

Miután az Európai Bizottság mérlegelte a CHMP-nek a dextropropoxifen toxicitásával kapcsolatos komoly aggályait – figyelembe véve szűk terápiás indexét és a szív-és érrendszerre gyakorolt mellékhatásait, valamint az egy összetevőből álló, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatos információk hiányát – 2009. március 31-én megállapodott abban, hogy kibővítsék a beterjesztést a csak dextropropoxifent tartalmazó, engedélyezett gyógyszerekre is.

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, az előbbieken említett aggályok kezelésére vonatkozó adatokat, valamint a gyógyszermergezéssel kapcsolatos, a dextropropoxifenre vonatkozó, tagállamokban rendelkezésre álló adatokat és a vonatkozó országokban a gyanút keltő halálesetek kivizsgálását.

Hatásosság

A rendelkezésre álló hatásossági adatok a módszertani hiányosságok miatt korlátozottak: ilyenek például az akut fájdalomra vonatkozó, kettős vak vizsgálatok többségében a mintanagyság kiszámításának hiánya, valamint a hosszú távú hatásosságra vonatkozó adatok hiánya, amelyek alátámasztanák a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációjának alkalmazását hosszú távú kezelésként.

Bár a rendelkezésre álló metaanalízisekben többnyire egyszeres dózissra vonatkozó vizsgálatok szerepelnek, ezek az adatok további betekintést biztosítottak a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek hatásosságára vonatkozóan. Ahhoz, hogy a postoperatív fájdalom kezelése eredményes legyen, vagyis a fájdalom legalább 50%-kal csökkenjen, a dextropropoxifen 65 mg-os egyszeres dózisa esetén a szükséges szám 7,7 (95% konfidenciaintervallum 4,6—22 között), amennyiben placebóval szemben vizsgálták 4-6 órás időtartam alatt. Ez azt jelenti, hogy közepes/súlyos fájdalom esetén minden nyolc betegből egy legalább 50%-os fájdalomcsökkenést tapasztal, ha 65 mg dextropropoxifent kap, akinél ugyanez nem történik meg, ha placebót kap. Ugyanilyen dózisu dextropropoxifent 650 mg paracetamollal kombinálva a kezelendő betegek száma (NNT) 4,4 volt (3,5—5,6), szemben a placebóval, ami nagyobb hatásosságot jelez.

Akut fájdalom esetén a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációja hatásos fájdalomcsillapítónak bizonyult; ez várható volt, mivel a paracetamol önmagában is hatásos fájdalomcsillapító. Ugyanakkor, a klinikai vizsgálatok alapján nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a dextropropoxifen és a paracetamol kombinációja hatásosabb a normál terápiás dózisokban, önmagában adott paracetamolnál; azokban a

vizsgálatokban, amelyek szerint a kombináció hatásosabb az önmagában adott paracetamolnál, a paracetamol a terápiásnál kisebb dózisokban adták. Súlyos postoperatív fájdalom esetén, egyszeres dózisban az ibuprofen is hatásosabbnak bizonyult, a tramadol ebben az esetben ugyanolyan hatásos volt.

Krónikus fájdalom esetén a paracetamol és egy opioid egyéb kombinációi (mint például a paracetamol és a kodein-foszfát fix kombinációja) vagy egy nem szteroid gyulladáscsökkentő szer (NSAID) és egy, a dextropropoxifentől eltérő opioid kombinációja legalább olyan hatásos volt, mint a dextropropoxifen és a paracetamol fix kombinációja.

Biztonság

A dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek általános biztonságossági profilja széles körű forgalomba hozatal utáni tapasztalatokon alapszik (40 év).

A leggyakrabban bejelentett, halálos kimenetelű mellékhatások a következők voltak: hepatobiliaris betegségek és tünetek, bőrbetegségek és -tünetek, általános tünetek, vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek, idegrendszeri betegségek és tünetek, gastrointestinalis betegségek és tünetek, szívbetegségek és tünetek.

A dextropropoxifennel kapcsolatos legfőbb biztonságossági aggály azonban az, hogy a szokásos alkalmazási feltételek mellett rendkívül szűk terápiás indexszel rendelkezik: túladagolást követően a cardialis arrhythmia (amely naloxon alkalmazásával visszafordítható) és opioid mellékhatások gyorsan bekövetkeznek és gyakran végzetesek – bizonyított, hogy a halandósági arány nagyobb, mint például a triciklikus antidepresszánsok esetében.

A szűk terápiás index azt jelenti, hogy a véletlen túladagolás a szokásos alkalmazási feltételek mellett reális lehetőség, különösen az egyéb gyógyszereket szedő betegek esetében, illetve már kis mennyiségű alkohollal kombinálva is.

Miután a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek haszon/kockázat profilját az Egyesült Királyságban, Svédországban, Franciaországban és Írországon 2005-ben felülvizsgálták – és amelyet követően a fix dózisú kombinációs készítményt (paracetamol + dextropropoxifen) az Egyesült Királyságban, Svédországban, és Írországon visszavonták a piacról – nagy mennyiségben új, fontos biztonságossági információk váltak hozzáférhetővé.

Különösen a Franciaországból származó, nemzeti szintű, kiterjedtebb halálozási adatok, nevezetesen törvényszéki toxiológiai eredmények, szolgáltatott bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a korábban becsülnél jóval több haláleset kapcsolódik a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek alkalmazásához.

Hasonlóképpen Írországon, az „Alcohol and Drug Research Unit of the Health Research Board”-tól (Egészségügyi Kutatási Tanács alkohollal és kábítószerrel kapcsolatos kutatással foglalkozó egysége) származó további adatok 2009-es elemzése rámutatott arra, hogy alábecsülték a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek alkalmazásához kapcsolódó halálesetek számát, korábban jelentetthez képest tizenötszörös halálozási arányt megadva.

Az Egyesült Királyságban folytatott kutatásokból is kiderült, hogy a dextropropoxifen visszavonása a piacról kedvező hatású: a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek alkalmazásához kapcsolódó halálesetek száma csökkent anélkül, hogy nőtt volna az egyéb közismert fájdalomcsillapítók használatából adódó mérgezésekkel kapcsolatos halálozási arány.

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése után a CHMP úgy ítélte meg, hogy az adatforrásokból származó különböző számadatok (spontán jelentések, igazságügyi és mérgezési központok, nemzeti halálozási statisztikák) összességében jelentős számú olyan halálesetet mutatnak, ahol a dextropropoxifen toxikus szintje kimutatható volt.

A rendelkezésre álló adatforrások alapján a CHMP azon a véleményen volt, hogy a spontán jelentések lényegesen alábecsülték a dextropropoxifenhez társuló bejelentett halálesetek számát. A CHMP úgy vélte továbbá, hogy ebben a helyzetben a nemzeti mérgezési központoktól gyűjtött adatok is korlátozott értékűek, mivel a dextropropoxifen nagyon gyorsan halált okozhat (kevesebb, mint egy óra alatt). Ha a beteg meghal, mielőtt orvosi ellátáshoz jutna, nem valószínű, hogy erről a mérgezési központ értesítést kap. Ebből következik, hogy a legmegbízhatóbb adatok az igazságügyi elemzésekből és a nemzeti halálozási statisztikákból származnak, és a dextropropoxifenhez (önmagában vagy paracetammal/koffeinnel kombinációban) társuló halálos túladagolások teljes felülvizsgálata alátámasztotta a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek szokásos alkalmazási feltételek melletti, szűk terápiás indexéből adódó halálos toxicitásával kapcsolatos komoly aggályt.

További kezelési lehetőségnek tekinthető egy parenteralis gyógyszerforma elérhetősége, mivel meggyőzően csökkenthetné a véletlen túladagolás (olyan betegnél, aki a hatás elmaradása miatt többet vesz be) és a szándékos túladagolás (attól függően, hogy ezt hol tartják) kockázatát. A CHMP ugyanakkor úgy ítélte meg, hogy a parenteralis opioidok önmagukban is további, jelentős kockázatot hordoznak, mint például a visszaélés/függőség és a tiltott felhasználás, amelyek szintén komoly aggályra adnak okot.

Kockázatsökkentési intézkedések

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatsökkentési intézkedések között szerepelt a készítmény alkalmazásának korlátozása (pl. az alkalmazási előírás módosítása a populáció korlátozása érdekében, a kiszerelés méretének csökkentése), az adagolás módosítása (pl. adagolás csökkentése az idősebb populációk esetében) és további biztonsági figyelmeztetések hozzáadása (pl. alkohollal együtt történő alkalmazás, függés és tolerancia, egyéb központilag ható fájdalomcsillapítók kiegészítő alkalmazása és gyermekeknél történő túladagolás).

Nem mérlegelték azonban nemzeti halálozási adatok szükségességét, hogy meggyőződjenek arról, működnek-e a kockázatsökkentési intézkedések: a súlyos nemkívánatos események, köztük a halálesetek számának jelentős alábecsülése miatt rutinszerűen (spontán) gyűjtött adatokkal nem lehet értékelni a kockázatsökkentési intézkedések hatékonyságát. Ezen felül néhány tagállamban nehézkesnek és időigényesnek bizonyult a 31. cikk szerinti betérjesztés szempontjából releváns adatok gyűjtése, és ezen országokban nem lenne praktikus, illetve középtávon megvalósíthatatlan lenne a kockázatsökkentési intézkedések hatékonyságának nyomon követése.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt megerősített figyelmeztetésektől és kiterjedtebb ellenjavallatoktól eltekintve az alkalmazási előírásokra és címkézésekre vonatkozó egyéb módosítási javaslatok az Európa-szerte létező különféle variációkat tükrözték, és tartalmilag gyakran nem voltak következetesek.

Előny/kockázat

A rendelkezésre álló adatok szerint a fájdalom tüneti kezelésében a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek csak korlátozott hatékonyságúnak bizonyultak. Míg egyes betegek hasznosnak találták ezeket a termékeket a fájdalom kezelésében, a klinikai vizsgálatok eredményei nem igazolták, hogy a dextropropoxifen önmagában vagy paracetammal kombinációban hatásosabb lenne, összehasonlítva az

egyszerű fájdalomcsillapítók szokásos terápiás dózisaival. Továbbá, a hosszú távú hatásossági adatok hiányában nem lehet levonni semmilyen határozott következtetést a hosszú távú kezelésként alkalmazott dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek hatásosságát illetően.

Bár a spontán jelentések szerint a túladagolásra vonatkozó biztonsági jelzés nem jelentős, más, teljesebb – különösen az igazságügyi központokból és a nemzeti halálozási statisztikákból származó – adatok azt igazolták, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek szokásos alkalmazási feltételek melletti véletlen halálos túladagolásának kockázata komoly aggályt jelent, különösen szűk terápiás indexük és a nagy halálozási esetszám miatt. A rendelkezésre álló adatforrásokból származó különböző számadatok (spontán jelentések, igazságügyi és mérgezési központok, nemzeti halálozási statisztikák) összességében jelentős számú olyan halálesetet mutatnak, ahol a dextropropoxifen toxikus szintje kimutatható volt. A halálos túladagolások jelentős hányada véletlen, amelyek szokásos alkalmazási feltételek mellett, a fájdalom engedélyezett javallatára történnek, és egyedül ezen estek vonatkozásában jelentő közegészségügyi behatás figyelhető meg.

Figyelembe véve a szokásos alkalmazási feltételek melletti halálos túladagolási esetek összetett körülményeit, valamint a szűk terápiás indexet és a gyors lefolyású halál lehetőségét, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a fent javasolt, a javallat szűkítésére vonatkozó kockázatsökkentési tevékenységek, a kiszerelés méretének csökkentése és/vagy további biztonsági figyelmeztetések és ellenjavallatok bevezetése (beleértve azokat, amelyek nem szerepelnek a termékinformációban) nem alkalmasak arra, hogy elfogadható szintre csökkentsék a kockázatokat.

Bár egy parenteralis gyógyszerforma elérhetősége további kezelési lehetőségnek tekinthető, a parenteralis opioidok önmagukban is további, jelentős kockázatot hordoznak, mint például a visszaélés/függőség és a tiltott felhasználás, amelyeket ebben az esetben nehéz lenne bizonyítani, mivel hiányoznak a hatásosságra vonatkozó bizonyítékok.

A korlátozott hatásosság és a halálos túladagolás (különösen a véletlen túladagolás) jelentős kockázata miatt a CHMP azon a véleményen volt, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat aránya kedvezőtlen. Ezért a CHMP a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek összes forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolta.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak egy csoportja nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély visszavonását ajánló véleménnyel, és a vélemény felülvizsgálatát kérelmezte.

A csoport által írásban és szóbeli magyarázat formájában is benyújtott felülvizsgálati kérelem részletes indoklását figyelembe véve a CHMP úgy vélte, hogy a javasolt, a dextropropoxifen és paracetamol kombináció önmagában alkalmazott paracetammal szembeni nagyobb hatékonyságát kimutatni szándékozó klinikai vizsgálatot hibásan tervezték meg, és a szűk terápiás index miatt még egy jól megtervezett vizsgálat sem változtatta volna meg a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat arányát.

Ebből következően a CHMP többségi döntés alapján úgy ítélte meg, hogy a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja negatív, a bizottság 2009. júniusi 25-i véleményét nem kell felülvizsgálni a szájon át/végbélen keresztül alkalmazott dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek tekintetében, és javasolta a forgalomba hozatali engedély visszavonását, amely a Bizottság határozatát követő 15 hónapon belül lép hatályba, annak érdekében, hogy a betegeket át lehessen állítani más, biztonságosabb gyógyszerekre, figyelembe véve a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek széles körű klinikai használatát és egyes tagállamokban az ilyen gyógyszert szedő betegek nagy számát.

Amellett, hogy fennáll a végzetes túladagolás veszélye, a CHMP figyelembe vette, hogy a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek esetében ez a veszély korlátozott mértékű, mivel alkalmazásuk kórházi ellátás (egészségügyi szakemberek által) keretében történik, az említett gyógyszerek besorolásuk alapján a vényköteles narkotikumokhoz tartoznak (azokban a tagállamokban, ahol a készítményt engedélyezték), és a végzetes, különösen a véletlen túladagolásra vonatkozóan nincsenek bizonyítékok. Mindamellett, a CHMP figyelembe vette a jól meghatározott szűk terápiás indexet, éppúgy mint parenteralis opioidok alkalmazásával járó, illetve a parenteralis dextropropoxifen alkalmazásával potenciálisan együtt járó egyéb ismert kockázatokat, mint például a visszaélést és a függőséget, és mivel a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek hatékonysága nem lett megállapítva, a CHMP úgy döntött, hogy a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja negatív, és javasolta a forgalomba hozatali engedély felfüggesztését a Bizottság határozatát követő 15 hónapon belül annak érdekében, hogy az egészségügy szakemberek felkészülhessenek a más alternatívákra való átállásra. A felfüggesztés eltörléséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak bizonyítékokat kell benyújtaniuk olyan betegpopulációról, akiknek az esetében a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja pozitív.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELFÜGGESZTÉSÉNEK INDOKLÁSA

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján a dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan készített betérjesztést.

- A bizottság értékelte a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak egy csoportja által 2009. július 15-én benyújtott felülvizsgálati kérelem indoklását, a csoport által 2009. október 20-án bemutatott szóbeli tájékoztatást, és a bizottságon belüli tudományos vitát.

- A bizottság figyelembe vette, hogy a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek hatékonysága nem lett megállapítva.

- A CHMP figyelembe vette a dextropropoxifenhez kapcsolódó halálos túladagolás kockázatát. A CHMP megállapította, hogy a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek esetében ez a veszély korlátozott mértékű, mivel alkalmazásuk kórházi ellátás (egészségügyi szakemberek által) keretében történik, az említett gyógyszerek besorolásuk alapján a vénköteles narkotikumokhoz tartoznak (azokban a tagállamokban, ahol a készítményt engedélyezték). A CHMP azonban figyelembe vette, dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek szűk terápiás indexét. A CHMP ezen felül figyelembe vette a parenteralis opioidok alkalmazásával együtt járó egyéb ismert kockázatokat, mint például a visszaélést és a függőséget.

- A bizottság megállapította, hogy a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek alkalmazásának kockázatai meghaladják annak potenciális előnyeit, mivel hatékonyságukat nem mutatták ki.

A CHMP, figyelembe véve a mellékelt betérjesztés értékelési jelentésében tárgyalt ügyet, javasolta az I. mellékletben betérjesztett összes parenteralis gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének a felfüggesztését a Bizottság határozatát követő 15 hónapon belüli hatállyal, annak érdekében, hogy az egészségügy szakemberek felkészülhessenek a más alternatívákra való átállásra. A felfüggesztés eltörléséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak bizonyítékokat kell benyújtaniuk olyan betegpopulációról, akiknek az esetében a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja pozitív.

III. MELLÉKLET

A FELFÜGGESZTÉS FELOLDÁSÁNAK FELTÉTELEI

A felfüggesztés eltörléséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak a következő dokumentumokat kell benyújtaniuk a nemzeti illetékes hatóságokhoz:

- Bizonyíték olyan betegpopulációról, akiknek az esetében a parenteralis dextropropoxifent tartalmazó gyógyszerek előny/kockázat profilja pozitív.