

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Vaistiniai preparatai su dekstropropoksifenu, kurių rinkodaros teisė suteikta Europos Sąjungoje

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas/ dekstropropoksifenas/ paracetamolis/ kofeinas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Graikija	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis, vartoti į veną
Graikija	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į raumenis, vartoti į veną

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR RINKODAROS
TEISĖS GALIOJIMO SUSTABDYMO PRIEŽASTYS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA VAISTINIŲ PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA DEKSTROPROPOKSIFENO (žr. I priedą), MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA

Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno (kaip vienintelės sudedamosios dalies arba kartu su paracetamoliu ar paracetamoliu ir kofeinu), skirti skausmo simptominiam gydymui. Jų rinkodaros teisės šiuo metu suteiktos keliose valstybėse narėse. Skirtingose valstybėse narėse patvirtintos indikacijos gerokai skiriasi: „vidutinio stiprumo ir stiprus skausmas“, „lengvas ir vidutinio stiprumo skausmas“ ir „įvairios kilmės ūminis ir lėtinis skausmas“.

Remdamasi žalos įrodymais, gautais iš pranešimų apie mirtino perdozavimo atvejus, taip pat remdamasi skirtingais saugumo peržiūrų rezultatais ir ankstesniais reguliavimo veiksmais, kurių buvo imtasi keliose valstybėse narėse, Europos Komisija pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnio 2 dalį inicijavo kreipimosi procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno ir paracetamolio, kad būtų išspręstas su visuomenės sveikata susijęs klausimas, ir todėl 2007 m. lapkričio 30 d. perdavė šį klausimą svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Apsvarsčiusi pagrindines CHMP abejones dėl dekstropropoksifeno toksiškumo, atsižvelgiant į jo siaurą terapinį indeksą ir nepageidaujamą poveikį širdies ir kvėpavimo sistemai bei nepakankamą informaciją apie vaistinių preparatų su dekstropropoksifenu kaip vienintele sudedamąja dalimi vartojimą, Europos Komisija 2009 m. kovo 31 d. sutiko išplėsti kreipimosi procedūros taikymo sritį, kad būtų įtraukti ir jau patvirtinti vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra tik dekstropropoksifeno.

Siekdamas atsikratyti minėtų abejonių, CHMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pateiktus duomenis bei turimus valstybių narių duomenis apie apsinuodijimą vaistais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, ir įtartinų mirčių tose šalyse tyrimų rezultatus.

Veiksmingumas

Turimi veiksmingumo duomenys yra riboti dėl metodologinių trūkumų, pvz., daugumoje dvigubai aklų ūminio skausmo tyrimų neapskaičiuotas mėginių imties dydis, be to, trūksta ilgalaikio veiksmingumo duomenų, kurie pagrįstų fiksuoto dekstropropoksifeno ir paracetamolio derinio vartojimą ilgesniam gydymui.

Nors turimos metaanalizės apėmė daugiausia vienkartinės dozės tyrimus, šie duomenys taip pat suteikė daugiau informacijos apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumą. Vartojant vienkartinę 65 mg dekstropropoksifeno dozę pooperaciniam skausmui gydyti, kad skausmas sumažėtų bent 50 proc., reikiamų gydyti pacientų skaičius (angl. *number needed to treat*, NNT) buvo 7,7 (95 proc. pasikliautinis intervalas nuo 4,6 iki 22), lyginant su placebo per 4–6 valandas. Tai reiškia, kad, vartojant vienkartinę 65 mg dekstropropoksifeno dozę, vienam iš aštuonių vidutinio stiprumo ar stiprų skausmą patiriančių tiriamųjų, kurie nebūtų patyrę palengvėjimo vartodami placebo, skausmas sumažėtų bent 50 proc. Vartojant lygiavertę dekstropropoksifeno dozę su 650 mg paracetamolio, reikiamų gydyti pacientų skaičius, palyginti su placebo, buvo 4,4 (nuo 3,5 iki 5,6), taigi veiksmingumas buvo didesnis.

Gydant ūminį skausmą, fiksuotų dekstropropoksifeno ir paracetamolio dozių derinys pasirodė esąs veiksmingas analgetikas; tai galima numatyti, nes vienas vartojamas paracetamolis yra veiksmingas analgetikas. Tačiau aiškių klinikinių tyrimais pagrįstų įrodymų, kad dekstropropoksifeno ir paracetamolio derinys yra veiksmingesnis už įprastines terapines vieno paracetamolio dozes, nėra; tyrimuose, kurie parodė pranašumą vieno paracetamolio atžvilgiu, buvo vartojamos mažesnės už terapines

paracetamolio dozės. Įrodyta, kad vienkartinė ibuprofeno dozė taip pat veiksmingiau malšina stiprų pooperacinį skausmą, tramadolis šiuo atveju yra lygiai toks pat veiksmingas.

Įrodyta, kad, gydant ūminį skausmą, kiti paracetamolio ir opioido deriniai (pvz., fiksuotų paracetamolio ir kodeino fosfato dozių derinys) arba nesteroidinio priešuždegiminio vaisto ir kito opioido nei dekstropropoksifenas derinys yra bent tokie pat veiksmingi kaip fiksuotų dekstropropoksifeno ir paracetamolio dozių derinys.

Saugumas

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, bendrieji saugumo duomenys paremti didele (daugiau nei 40 metų) patirtimi, sukaupta po jų įregistravimo.

Dažniausiai buvo pranešama apie šias nepageidaujamas reakcijas su mirtinomis pasekmėmis: kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai, odos pažeidimai, bendrieji sutrikimai, kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai, nervų sistemos sutrikimai, virškinimo sistemos sutrikimai ir širdies sutrikimai.

Tačiau pagrindinė dekstropropoksifeno saugumo problema yra tai, kad normaliomis vartojimo sąlygomis jo terapinis indeksas yra labai siauras: perdozavus šio vaisto, širdies aritmija (kurios negalima sustabdyti skiriant naloksono) ir opioidams būdingi šalutiniai reiškiniai (pavyzdžiui, kvėpavimo slopinimas) prasideda greitai ir dažnai yra mirtini – įrodyta, kad mirtinų dekstropropoksifeno perdozavimo atvejų skaičius yra didesnis nei, pavyzdžiui, triciklinių antidepresantų perdozavimo atvejų skaičius.

Siauras terapinis indeksas reiškia, kad atsitiktinis perdozavimas yra realiai įmanomas normaliomis vartojimo sąlygomis, ypač jei tuo pačiu metu pacientai vartoja tam tikrus kitus vaistus arba alkoholio, net ir labai mažą jo kiekį.

Kadangi 2005 m. Jungtinėje Karalystėje, Švedijoje, Prancūzijoje ir Airijoje buvo peržiūrėtas vaistų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, naudos ir rizikos santykis – po to iš Jungtinės Karalystės, Švedijos ir Airijos rinkų buvo išimti fiksuotos dozės paracetamolio + dekstropropoksifeno derinio vaistai – surinkta naujos svarbios informacijos apie vaisto saugumą.

Reikia pabrėžti, kad daugiau išsamesnių duomenų apie mirtingumą (teismo ekspertizės toksikologinių tyrimų rezultatai) nacionaliniu lygmeniu Prancūzijoje įrodo, jog su vaistinių preparatų su dekstropropoksifenu susijusių mirčių skaičius yra žymiai didesnis nei anksčiau nustatyta.

Airijoje situacija panaši: Sveikatos tyrimų departamento Alkoholio ir narkotikų tyrimų skyriaus pateiktų duomenų analizė 2009 m. parodė, kad pateikiami nepakankamai dideli su dekstropropoksifeno produktais susijusių mirčių skaičiai – jie iš tiesų yra penkiolika kartų didesni nei anksčiau nurodytieji.

Jungtinėje Karalystėje atlikti tyrimai taip pat parodė dekstropropoksifeno išėmimo iš rinkos naudą – yra aiškių įrodymų, kad sumažėjo su dekstropropoksifenu susijusių mirčių skaičius, tačiau mirtingumas dėl apsinuodijimo kitais bendro vartojimo analgetikais taip pat nepadidėjo.

Peržiūrėjęs visus turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad iš įvairių šaltinių (spontaninių pranešimų, teismo medicinos ir apsinuodijimų kontrolės centrų, nacionalinių mirtingumo statistikų) gauti skirtingi duomenys bendrai įvertinus rodo didelį mirčių, esant toksiškai dekstropropoksifeno koncentracijai, skaičių.

Remdamasis turimais duomenų šaltiniais, CHMP laikėsi nuomonės, kad spontaniniuose pranešimuose buvo nepakankamai įvertintas su dekstropropoksifeno vartojimu susijusių mirčių, apie kurias buvo pranešta, skaičius. CHMP taip pat manė, kad iš nacionalinių apsinuodijimų kontrolės centrų surinkti

duomenys šiuo atveju yra menkos vertės, nes dekstropropoksifenas gali sukelti mirtį ypač greitai (mažiau kaip per valandą); jei pacientas miršta prieš suteikiant jam medicinos pagalbą, mažai tikėtina, kad bus kreiptasi į apsinuodijimų kontrolės centrą. Todėl patikimiausi duomenys gaunami iš teismo ekspertizės ir nacionalinių mirtingumo statistikų, o išsami su dekstropropoksifeno vartojimu (atskirai ir kartu su paracetamoliu ir (arba) kofeinu) susijusių mirtinų perdozavimo atvejų apžvalga patvirtino didžiausius nuogastavimus dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, mirtino toksiškumo ir siauro terapinio indekso juos vartojant normaliomis sąlygomis.

Parenteraliniu būdu vartojami vaistai galėtų būti terapinė alternatyva, nes ji sumažintų atsitiktinio perdozavimo (kai pacientas perdozuoja vaisto dėl nepakankamo veiksmingumo) ir tyčinio perdozavimo (priklausomai nuo to, kur buvo laikomos vaisto atsargos) riziką. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad parenteraliniu būdu vartojami opioidai taip pat pavojingi, pvz., dėl galimo piktnaudžiavimo, priklausomybės ir diversijos, o tai irgi kelia didelį susirūpinimą.

Rizikos mažinimo priemonės

Iš rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių galima paminėti vaisto vartojimo apribojimą (pavyzdžiui, padaryti pakeitimus preparato charakteristikų santraukoje, kad būtų susiaurinta populiacija; sumažinti pakuotės dydį), pakeisti dozavimą (pavyzdžiui, sumažinti vyresniems pacientams skiriamas dozes) ir įtraukti papildomų saugumo perspėjimų (pavyzdžiui, dėl vaisto vartojimo su alkoholiu, dėl priklausomybės ir vaisto toleravimo, dėl vartojimo kartu su kitais centrinio veikimo analgetikais ir dėl perdozavimo vaikams).

Tačiau nebuvo įvertintas nacionalinių mirtingumo duomenų ir ypač teismo ekspertizės patologinių duomenų poreikis, kad būtų užtikrinta, jog rizikos mažinimo priemonės iš tiesų veikia: neįmanoma panaudoti įprastiniu būdu (spontaniškai) renkamų duomenų siekiant įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, kadangi apie rimtus šalutinius reiškinius, įskaitant mirtį, pranešama nepakankamai tiksliai. Be to, kai kuriose šalyse duomenų rinkimas kreipimosi pagal 31 straipsnį procedūrai buvo sudėtingas ir pareikalavo daug laiko; dėl to būtų nepraktiška, o vidutiniu laikotarpiu ir neįmanoma, stebėti rizikos mažinimo veiklos veiksmingumo šiose šalyse.

Išskyrus rinkodaros teisių turėtojų pasiūlytus griežtesnius įspėjimus ir išplėstas kontraindikacijas, kiti pasiūlymai iš dalies pakeisti preparato charakteristikos santrauką ir pakuotės lapelius – pavyzdžiui, indikacijų skyrių – parodė, kad Europoje egzistuoja įvairi informacija apie šį vaistą ir ji nėra suderinta.

Nauda ir rizika

Turimi duomenys rodo tik ribotą vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumą vartojant juos simptominiam skausmo gydymui. Nors kai kuriems pacientams šie preparatai padeda malšinti skausmą, klinikinių bandymų rezultatai nepateikia įrodymų, kad atskirai ar kartu su paracetamoliu vartojamas dekstropropoksifenas yra veiksmingesnis už įprastines paprastų analgetikų terapines dozes. Be to, ilgalaikio veiksmingumo duomenų trūkumas neleido padaryti tikslių išvadų dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, veiksmingumo vartojant juos ilgalaikiam gydymui.

Nors spontaninių pranešimų duomenys rodė, kad saugumo perspėjimai dėl perdozavimo yra nereikšmingi, kiti išsamesni duomenys, ypač gauti iš teismo medicinos centrų ir nacionalinių mirtingumo statistikų, patvirtino, kad atsitiktinio mirtino perdozavimo normaliomis vartojimo sąlygomis rizika, susijusi su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dekstropropoksifeno, kelia didelį susirūpinimą, daugiausia dėl jų siauro terapinio indekso ir didelio mirtingumo laipsnio. Iš turimų šaltinių (spontaninių pranešimų, teismo medicinos ir apsinuodijimų kontrolės centrų, nacionalinių mirtingumo statistikų) gauti skirtingi duomenys parodė didelį mirčių, esant toksiškai dekstropropoksifeno koncentracijai, skaičių. Didžioji dalis mirtino

perdozavimo atvejų yra atsitiktiniai – įvykstantys normaliomis vartojimo sąlygomis, vartojant vaistą pagal patvirtintą indikaciją skausmui malšinti – ir vien jau šie atvejai daro didelį poveikį visuomenės sveikatai.

Atsižvelgdamas į sudėtingas aplinkybes, kurioms esant įvyko mirtino perdozavimo atvejai normaliomis vartojimo sąlygomis, ir į siaurą terapinį indeksą bei greitos mirties galimybę, CHMP laikėsi nuomonės, kad aukščiau siūlomos rizikos mažinimo priemonės, pvz., indikacijų apribojimas, pakuočių dydžio sumažinimas ir (arba) naujų saugumo perspėjimų ir kontraindikacijų (įskaitant nenurodytus preparato informaciniuose dokumentuose) įtraukimas, nesumažins rizikos iki priimtino lygio.

Nors parenteraliniu būdu vartojamas dekstropoksifenas galėtų būti vertinamas kaip terapinė alternatyva, parenteraliniai opioidai patys savaime kelia nemažą riziką, pvz., dėl galimo piktnaudžiavimo, priklausomybės ir diversijos, o šiuo atveju, atsižvelgiant į tai, jog trūksta veiksmingumo įrodymų, tokią riziką būtų sunku pateisinti.

Remdamasis ribotu šių vaistų veiksmingumu ir didele mirtino perdozavimo (ypač atsitiktinio perdozavimo) rizika, CHMP laikėsi nuomonės, jog vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra nepalankus. Todėl jis rekomendavo panaikinti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, rinkodaros teisių galiojimą.

Kai kurie rinkodaros teisės turėtojai nesutiko su nuomone, rekomenduojančia panaikinti rinkodaros teises, ir paprašė ją persvarstyti.

Išnagrinėjęs rinkodaros teisės turėtojų raštu ir žodžiu pateiktas prašymo persvarstyti nuomonę priežastis, CHMP manė, kad pasiūlyto klinikinio tyrimo dekstropoksifeno ir paracetamolio derinio didesniame veiksmingumui, palyginti su paracetamoliu, įrodyti projektas buvo su trūkumais, ir net gerai parengtas tyrimas nepakeistų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykio atsižvelgiant į jo siaurą terapinį indeksą.

Todėl CHMP narių dauguma nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra nepalankus ir kad 2009 m. birželio 25 d. nuomonės dėl geriamųjų arba į tiesiąją žarną vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, pakeisti nereikia ir rekomendavo per artimiausius 15 mėnesių nuo Europos Komisijos sprendimo panaikinti visas rinkodaros teises, kad pacientams būtų galima skirti saugesnes gydymo alternatyvas, atsižvelgiant į plataus masto vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, klinikinį vartojimą ir tai, kad jie skiriami dideliame pacientų skaičiui kai kuriose valstybėse narėse.

Nors ir esama mirtino perdozavimo rizikos, CHMP nusprendė, kad ligoninėje (sveikatos priežiūros specialistų) parenteraliniu būdu skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, keliama rizika nėra didelė, atsižvelgiant į šių vaistų priskyrimą narkotinių vaistų klasifikacijai (valstybėje narėje, kurioje šis vaistas įregistruotas) ir mirtino perdozavimo, ypač atsitiktinio, įrodymų trūkumą. CHMP taip pat atsižvelgė į aiškiai nustatytą siaurą terapinį indeksą, į kitus žinomus rizikos veiksnius, kurie susiję su parenteraliniu būdu vartojamais opioidais, ir į rizikos veiksnius, potencialiai susijusius su parenteraliniu būdu vartojamu dekstropoksifenu, kaip pavyzdžiui piktnaudžiavimas ir priklausomybė, ir kadangi parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, veiksmingumas nebuvo įrodytas, CHMP padarė išvadą, kad parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra nepalankus, ir rekomendavo per 15 mėnesių nuo Europos Komisijos sprendimo sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą, kad sveikatos priežiūros specialistai galėtų pasiruošti galimam saugesniam gydymo alternatyvų skyrimui. Kad rinkodaros teisės galiojimo sustabdymas būtų panaikintas, jos turėtojas turi pateikti duomenis apie pacientų grupę, kuriai parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra palankus.

RINKODAROS TEISIŲ GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDAS

Kadangi

- Komitetas apsvaustė kreipimasi, pateiktą remiantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnio 2 dalimi, dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno;
- Komitetas įvertino 2009 m. liepos 15 d. rinkodaros teisės turėtojų grupės pateiktas prašymo persvarstyti nuomonę priešastis, taip pat 2009 m. spalio 20 d. jų žodžiu pateiktą paaiškinimą ir Komiteto mokslinės diskusijos išvadas;
- Komitetas manė, kad parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, veiksmingumas neįrodytas;
- Komitetas įvertino vaistinių preparatų su dekstopropoksifenu mirtino perdozavimo riziką. Komitetas pažymėjo, kad ligoninėje (sveikatos priežiūros specialistų) parenteraliniu būdu skiriamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, keliama rizika nėra didelė, atsižvelgiant į šių vaistų priskyrimą narkotinių vaistų klasifikacijai (valstybėje narėje, kurioje šis vaistas registruotas). Tačiau CHMP atsižvelgė į vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, siaurą terapinį indeksą. Be to, CHMP įvertino kitus žinomus parenteraliniu būdu vartojamų opioidų rizikos veiksnius, kaip, pavyzdžiui, piktnaudžiavimas ir priklausomybė.
- Komitetas padarė išvadą, kad rizika, susijusi su parenteraliniu būdu simptominiam skausmui malšinti vartojamais vaistais, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, viršija galimą naudą, nes nebuvo įrodytas jų veiksmingumas.

Apsvarstęs klausimą, kaip išdėstyta pridedamoje kreipimosi vertinimo ataskaitoje, CHMP rekomendavo per 15 mėnesių nuo Komisijos sprendimo sustabdyti I priede išvardytų parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų rinkodaros teisių galiojimą, kad sveikatos priežiūros specialistai galėtų pasiruošti galimam saugesnių gydymo alternatyvų skyrimui. Kad rinkodaros teisės galiojimo sustabdymas būtų panaikintas, jos turėtojas turi pateikti duomenis apie pacientų grupę, kuriai parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstopropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra palankus.

III PRIEDAS
GALIOJIMO SUSTABDYMO PANAIKINIMO SĄLYGOS

Kad rinkodaros teisės galiojimo sustabdymas būtų panaikintas jos turėtojas nacionalinei kompetentingai institucijai turi pateikti:

- įrodymus, kad egzistuoja pacientų grupė, kuriai parenteraliniu būdu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra dekstropoksifeno, naudos ir rizikos santykis yra palankus.