

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA
MEDICAMENTELOR, CALEA DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE**

Produse medicamentoase care conțin dextropropoxifenă cu autorizație de introducere pe piață în Uniunea Europeană

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață:</u>	<u>Denumire atribuită</u>	<u>Concentrație / dextropropoxifenă/ paracetamol/ cafeină</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Soluție injectabilă	Intramusculară, Intravenoasă
Grecia	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Soluție injectabilă	Intramusculară, Intravenoasă

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU SUSPENDAREA AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A PRODUSELOR MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN DEXTROPROPOXIFENĂ (vezi anexa I)

Produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă (ca unic component sau în combinație cu paracetamol sau paracetamol/cafeină) sunt utilizate în tratamentul simptomatic al durerilor și sunt în prezent autorizate în mai multe state membre. Indicațiile autorizate variază în mod considerabil între statele membre, de la „dureri moderate până la severe” și „dureri ușoare până la moderate”, până la „dureri acute și cronice cu diverse origini”.

Pe baza dovezilor privind caracterul nociv care reies din rapoartele referitoare la cazuri de supradoză letală, a analizelor de siguranță divergente și a măsurilor de reglementare luate anterior în mai multe state membre, Comisia Europeană a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru abordarea acestui aspect legat de sănătatea publică pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și paracetamol și, prin urmare, a sesizat CHMP cu privire la această chestiune la 30 noiembrie 2007.

În urma analizării preocupărilor majore exprimate de CHMP cu privire la toxicitatea dextropropoxifenei, având în vedere indicele terapeutic redus al acesteia și efectele sale adverse asupra sistemului cardio-respirator, precum și lipsa de informații în legătură cu utilizarea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă ca unic component, Comisia Europeană a convenit la 31 martie 2009 asupra extinderii domeniului de aplicare al sesizării pentru a include și produsele medicamentoase autorizate care conțin numai dextropropoxifenă.

CHMP a examinat datele prezentate de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață ca răspuns la preocupările sus-menționate, precum și datele disponibile furnizate de către statele membre referitoare la intoxicația cu medicamente în ceea ce privește dextropropoxifenă și investigațiile deceselor suspecte din țările respective.

Eficacitatea

Datele disponibile referitoare la eficacitate sunt limitate, din cauza deficiențelor metodologice precum absența unui calcul al dimensiunii eșantionului în majoritatea studiilor de tip dublu orb în durerea acută și lipsa unor date privind eficacitatea pe termen lung care să vină în sprijinul utilizării combinației fixe de dextropropoxifenă și paracetamol ca tratament prelungit.

Deși meta-analizele disponibile au inclus în cea mai mare parte studii cu doză unică, aceste date au furnizat și alte detalii referitoare la eficacitatea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă. Pentru o doză unică de dextropropoxifenă 65 mg în cazul durerilor postoperatorii, numărul necesar de tratat pentru a se beneficia de o ameliorare de cel puțin 50% a durerilor a fost 7,7 (95% interval de încredere 4,6 la 22) în comparație cu placebo într-un interval de 4-6 ore. Aceasta înseamnă că unul din opt subiecți cu dureri cu intensitate moderată până la severă prezintă o ameliorare de cel puțin 50% a durerilor cu dextropropoxifenă 65 mg, ceea ce nu s-ar întâmpla în cazul placebo. Pentru doza echivalentă de dextropropoxifenă în combinație cu paracetamol 650 mg, NNT a fost 4,4 (3,5 – 5,6) în comparație cu placebo, ceea ce indică o eficacitate mai mare.

În cazul durerilor acute, combinația fixă de dextropropoxifenă și paracetamol părea a fi un analgezic eficace, ceea ce este de așteptat, deoarece paracetamolul în monoterapie este un analgezic eficace. Cu toate acestea, din studiile clinice nu reies dovezi clare privind superioritatea eficacității combinației de dextropropoxifenă și paracetamol în comparație cu dozele terapeutice normale de paracetamol în

monoterapie, iar studiile care au sugerat superioritatea față de paracetamol în monoterapie au utilizat doze subterapeutice de paracetamol. De asemenea, s-a demonstrat că ibuprofenul este mai eficient, în doză unică, în tratamentul durerilor postoperatorii severe, iar tramadolul este la fel de eficient în acest context.

În durerile cronice, alte combinații între paracetamol și un opioid (precum combinația cu doză fixă de paracetamol și fosfat de codeină) sau o combinație între un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) și un alt opioid decât dextropropoxifena s-au dovedit a avea cel puțin aceeași eficacitate ca a combinației fixe de dextropropoxifenă și paracetamol.

Siguranța

Profilul general de siguranță al produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă se bazează pe o experiență îndelungată post-comercializare (peste 40 de ani).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu urmări fatale au fost tulburările hepatobiliare, afecțiunile cutanate, tulburările generale, tulburările sistemului sanguin și limfatic, tulburările sistemului nervos, tulburările gastrointestinale și tulburările cardiace.

Cu toate acestea, principala îngrijorare privind siguranța legată de dextropropoxifenă este indicele terapeutic foarte redus al acesteia în condiții normale de utilizare: ca urmare a unei supradoze, se pot produce crize bruște și deseori letale de aritmii cardiace (care nu pot fi contracarate cu ajutorul naloxonei și efecte secundare observate pentru opioide (precum deprimarea respiratorie) – s-a constatat că rata de cazuri letale este mai mare decât, de exemplu, în cazul antidepresivelor triciclice.

Indicele terapeutic redus înseamnă că există o posibilitate reală de supradoză accidentală în condiții normale de utilizare, în special în cazul pacienților care urmează concomitent anumite tratamente sau în asociere cu o cantitate oricât de mică de alcool.

Întrucât în 2005 în Regatul Unit, Suedia, Franța și Irlanda au fost realizate studii de revizuire a profilului risc-beneficiu al produselor care conțin dextropropoxifenă, în urma cărora produsul care conține o combinație de doze fixe (paracetamol + dextropropoxifenă) a fost retras de pe piață în Regatul Unit, Suedia și Irlanda – a devenit disponibilă o cantitate substanțială de noi informații importante privind siguranța.

Aceste informații cuprind, în special, date mai complete privind mortalitatea la nivel național provenite din Franța, cu precădere rezultate toxicologice provenite din analize medico-legale, dovezi ale unui număr semnificativ mai mare de decese asociate cu utilizarea produselor care conțin dextropropoxifenă decât s-a estimat inițial.

În mod similar, în Irlanda, în urma analizei datelor suplimentare realizate în 2009 de Alcohol and Drug Research Unit (Unitatea pentru alcool și droguri) din cadrul Health Research Board (Comisia pentru cercetare în domeniul sănătății) a constatat o subraportare semnificativă a deceselor asociate cu utilizarea produselor care conțin dextropropoxifenă, noile date indicând rate de cazuri letale de cincisprezece ori mai mari decât cele raportate anterior.

De asemenea, studiile realizate în Regatul Unit au demonstrat beneficiile retragerii de pe piață a dextropropoxifenei, constând în dovada clară a reducerii numărului de decese provocate de dextropropoxifenă, fără a fi înregistrată o creștere a mortalității ca urmare a intoxicației cu alte analgezice comune.

După analizarea tuturor datelor disponibile, CHMP a considerat că cifrele diferite furnizate de sursele de date (rapoarte spontane, centre de medicină legală și toxicologie, statistici naționale privind mortalitatea) au demonstrat în general un număr semnificativ de decese în cazul cărora dextropropoxifena este prezentă la niveluri toxice.

Pe baza surselor de date disponibile, CHMP a formulat un aviz potrivit căruia raportările spontane au subestimat în mod semnificativ numărul de decese raportate asociate cu dextropropoxifena. CHMP a considerat, de asemenea, că datele colectate de la centrele toxicologice naționale prezintă neajunsuri în această situație, deoarece dextropropoxifena poate provoca decesul extrem de rapid (în mai puțin de o oră); dacă un pacient moare înainte de a ajunge să primească îngrijiri medicale, este foarte puțin probabil ca centrul toxicologic să fie contactat. Din această cauză, cele mai fiabile date provin din analiza medico-legală și din statisticile naționale referitoare la mortalitate, iar analiza completă a supradozelor letale asociate cu dextropropoxifena (în monoterapie și în combinație cu paracetamol/cafeină) vine în sprijinul îngrijirii majore în ceea ce privește toxicitatea letală a produselor care conțin dextropropoxifenă în condiții normale de utilizare, din cauza indicelui terapeutic redus al acestora.

Disponibilitatea unei formule parenterale poate fi considerată ca oferind o altă opțiune terapeutică, deoarece se presupune că ar reduce riscul unei supradoze accidentale (pacientul luând o cantitate mai mare din cauza lipsei de eficacitate) și al unei supradoze intenționate (în funcție de locul în care erau păstrate stocurile). Cu toate acestea, CHMP a considerat că opioidele parenterale prezintă în sine și alte riscuri semnificative, precum abuzul/dependența și utilizarea în alte scopuri decât cel indicat, care reprezintă, de asemenea, motive majore de îngrijorare.

Măsurile de reducere a riscurilor

Măsurile de reducere a riscurilor propuse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață includ restricționarea utilizării produsului (respectiv, modificarea RCP-ului pentru a restrânge populația; reducerea dimensiunii ambalajului), modificarea posologiei (de exemplu, reducerea dozelor pentru populația în vârstă) și adăugarea de atenționări suplimentare privind siguranța (de exemplu, cu privire la consumul concomitent de alcool, dependență și toleranță, combinația cu alte analgezice cu acțiune centrală și supradoza la copii).

Totuși, nu a fost examinată necesitatea datelor naționale privind mortalitatea și, în special, datelor patologice provenite din analize medico-legale, pentru a se asigura de eficacitatea măsurilor de reducere a riscurilor: datele colectate în mod obișnuit (spontan) nu pot fi folosite pentru evaluarea eficacității măsurilor de reducere a riscurilor din cauza subraportării semnificative a reacțiilor adverse grave, inclusiv a deceselor. De asemenea, în unele state membre, colajarea datelor pertinente pentru sesizarea în temeiul articolului 31 s-a dovedit a fi un proces dificil și de lungă durată, iar monitorizarea eficacității activităților de reducere a riscurilor în aceste țări ar fi nepractică și, pe termen mediu, imposibil de realizat.

În afară de atenționările suplimentare și mențiunile mai complete privind contraindicațiile, propuse de mai mulți titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață, celelalte propuneri de modificare a RCP-urilor și a etichetării produselor – de exemplu cu privire la indicație – reflectă diferențele care există în Europa și de multe ori sunt chiar ele lipsite de coerență.

Raportul beneficiu-risc

Datele disponibile au arătat doar o eficacitate limitată a produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă în tratamentul simptomatic al durerilor. În timp ce unii pacienți consideră că aceste produse sunt adecvate în tratamentul durerilor, rezultatele studiilor clinice nu oferă dovezi privind

eficacitatea superioară a dextropropoxifenei în monoterapie sau în combinație cu paracetamolul, în comparație cu dozele terapeutice normale de analgezice simple. De asemenea, lipsa datelor privind eficacitatea pe termen lung nu a permis formularea unor concluzii clare în ceea ce privește eficacitatea produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă ca tratament pe termen lung.

Deși raportările spontane au sugerat că semnalul privind siguranța în legătură cu supradozarea nu a fost semnificativ, alte date mai complete, în special provenind de la centre de medicină legală, și statistici naționale privind mortalitatea au confirmat că riscul de supradoză letală accidentală, în condiții normale de utilizare, asociat cu produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă reprezintă un motiv major de îngrijorare, în special din cauza indicelui terapeutic redus al acestora și a ratei mari de cazuri letale. Cifrele diferite furnizate de sursele disponibile de date (rapoarte spontane, centre de medicină legală și toxicologie, statistici naționale privind mortalitatea) au arătat în general un număr semnificativ de decese în cazul cărora dextropropoxifena este prezentă la niveluri toxice. O proporție semnificativă a cazurilor de supradoză letală sunt accidentale – producându-se în condiții normale de utilizare, în conformitate cu indicațiile autorizate pentru durere – și au un impact semnificativ asupra sănătății publice, dacă ne referim doar la aceste cazuri.

Având în vedere contextul complex în care au avut loc cazurile de supradoză letală, în condiții normale de utilizare, și având în vedere indicele terapeutic redus și posibilitatea producerii rapide a decesului, CHMP a formulat un aviz potrivit căruia activitățile propuse mai sus de reducere a riscurilor, precum restrângerea indicației, reducerea dimensiunilor ambalajului și/sau introducerea unor atenționări privind siguranța și a unor contraindicații suplimentare (inclusiv a celor care nu intră în categoria informațiilor referitoare la produs) nu ar putea reduce riscurile la un nivel acceptabil.

Deși o formulă parenterală a dextropropoxifenei ar putea fi considerată ca oferind o opțiune terapeutică suplimentară, opioidele parenterale prezintă în sine și alte riscuri semnificative, precum abuzul/dependența și utilizarea în alte scopuri decât cel indicat, ceea ce ar părea dificil de justificat în acest caz, având în vedere lipsa dovezilor privind eficacitatea.

Pe baza eficacității limitate și a riscurilor semnificative de supradoză letală (în special supradoză accidentală), CHMP a formulat un aviz potrivit căruia raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă este negativ. Prin urmare, CHMP a recomandat retragerea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă.

Un grup format din titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu a fost de acord cu avizul care recomanda retragerea autorizațiilor de introducere pe piață și a cerut reexaminarea avizului.

După ce a analizat motivele detaliate pentru reexaminare furnizate în scris și în cadrul explicației orale de grupul format din titularii ai autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP a considerat că concepția studiului clinic propus pentru a demonstra superioritatea eficacității combinației de dextropropoxifenă și paracetamol față de paracetamol în monoterapie este defectuoasă și că nici măcar un studiu bine conceput nu ar putea schimba raportul beneficiu-risc al produselor medicinale care conțin dextropropoxifenă, din cauza indicelui terapeutic restrâns al acestora.

În consecință, CHMP a hotărât cu majoritate de voturi că raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă este negativ și că avizul său din 25 iunie 2009 nu trebuie revizuit pentru produsele medicamentoase orale/rectale care conțin dextropropoxifenă și a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață, aceasta urmând a fi efectivă în termen de 15 luni de la decizia Comisiei, pentru a permite trecerea pacienților la alternative mai sigure, având în vedere utilizarea clinică pe scară largă a produselor medicamentoase care conțin dextropropoxifenă și expunerea mare a pacienților în anumite state membre.

Cu toate că există riscul de supradoză letală, CHMP a considerat că acest risc este redus în cazul produselor medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă, dată fiind administrarea în mediul spitalicesc (de către personalul medico-sanitar) și clasificarea acestor produse medicamentoase ca narcotice eliberate pe bază de rețetă (în statele membre unde este autorizat produsul), precum și lipsa dovezilor privind cazurile de supradoză letală, în special de supradoză accidentală. Totuși, CHMP a luat în considerare, de asemenea, indicele terapeutic restrâns demonstrat, precum și alte riscuri cunoscute, asociate cu utilizarea opioidelor parenterale și potențial asociate cu utilizarea dextropropoxifenei parenterale, cum sunt abuzul și dependența și dat fiind faptul că eficacitatea produselor medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă nu a fost stabilită, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă este negativ și a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață, aceasta urmând a se efectua în termen de 15 luni de la decizia Comisiei, pentru a permite personalului medico-sanitar să se pregătească pentru o potențială trecere la utilizarea alternativelor. Pentru ridicarea suspendării, titularii autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să furnizeze dovezi referitoare la o populație de pacienți la care raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă este pozitiv.

MOTIVELE SUSPENDĂRII AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea efectuată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele medicamentoase care conțin dextropropoxifenă;
- Comitetul a analizat motivele pentru reexaminare depuse de un grup format din titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață la 15 iulie 2009, informațiile furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cadrul explicației orale din 20 octombrie 2009 și dezbateră științifică din cadrul Comitetului;
- Comitetul a considerat că eficacitatea produselor medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă nu a fost stabilită;
- Comitetul a luat în considerare riscul de supradoză letală asociat cu dextropropoxifenă. Comitetul a observat că riscul este redus în cazul produselor medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă, dată fiind administrarea în mediul spitalicesc (de către personalul medico-sanitar) și clasificarea acestor produse medicamentoase ca narcotice eliberate pe bază de rețetă (în statele membre unde este autorizat produsul). Cu toate acestea, CHMP a luat notă de indicele terapeutic redus al produselor care conțin dextropropoxifenă. În plus, CHMP a luat în considerare alte riscuri cunoscute asociate cu utilizarea opioidelor parenterale, precum riscul de deturnare și dependență.
- Comitetul a concluzionat că riscurile asociate cu utilizarea produselor medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă în tratamentul simptomatic al durerii depășește potențialele beneficii, întrucât eficacitatea lor nu a fost demonstrată.

În urma analizării problemei astfel cum se prezintă în raportul anexat privind evaluarea sesizării, CHMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate produsele medicamentoase parenterale menționate în anexa I, aceasta urmând a se efectua în termen de 15 luni de la decizia Comisiei, pentru a permite personalului medico-sanitar să se pregătească pentru o eventuală trecere la utilizarea alternativelor. Pentru ridicarea suspendării, titularii autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să furnizeze dovezi referitoare la o populație de pacienți la care raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă este pozitiv.

ANEXA III
CONDIȚIA RIDICĂRII SUSPENDĂRII

Pentru ridicarea suspendării, titularii autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să furnizeze autorităților naționale competente următoarele:

- dovezi referitoare la o populație de pacienți la care raportul beneficiu-risc pentru produsele medicamentoase parenterale care conțin dextropropoxifenă este pozitiv.