

London, den 14. juni 2010  
Dok. ref. EMA/562492/2010 Rev.  
EMA/H/A-31/968

## **Spørgsmål og svar vedrørende tilbagetrækningen af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende dextropropoxyphen**

Den 25. juni 2009 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur en vurdering af sikkerhed og virkning for lægemidler indeholdende dextropropoxyphen. EMA's Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) konkluderede, at fordelene ved dextropropoxyphen ikke opvejer risiciene, og udvalget anbefalede en tilbagetrækning af alle markedsføringstilladelser for lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, i hele EU.

Efter anmodning fra indehaverne af markedsføringstilladelserne revurderede CHMP sin udtalelse. Den 21. oktober 2009 bekræftede udvalget sin oprindelige anbefaling af, at markedsføringstilladelserne for ikke-parenterale former for lægemidler indeholdende dextropropoxyphen (tabletter, kapsler og suppositorier) blev trukket tilbage. Hvad angår den parenterale form (injektionsvæske, opløsning), anbefalede CHMP en suspendering af markedsføringstilladelserne, indtil der forelå yderligere data.

Udvalget anbefalede, at tilbagetrækningerne og suspenderingerne skete gradvist, i tråd med de nationale anbefalinger.

Revurderingen fandt sted inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31<sup>1</sup>.

### **Hvad er dextropropoxyphen?**

Dextropropoxyphen er et smertestillende middel, der anvendes til behandling af kort- og langvarige (kroniske) smerter. Det er et svagt opioid (opioider er morfin og morfinlignende lægemidler), som virker smertestillende ved at påvirke receptorer i hjernen og rygmarven. Det har kunnet fås som receptpligtig medicin i ca. 40 år, både alene og som kombination, i form af tabletter, kapsler, suppositorier og injektionsvæske, opløsning.

Lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen alene, er tilladt i 10 medlemsstater (Belgien, Danmark, Finland, Frankrig, Grækenland, Italien, Luxembourg, Nederlandene, Spanien og Sverige), og lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen i kombination med paracetamol (og undertiden med koffein), er tilladt i seks medlemsstater (Belgien, Cypern, Frankrig, Luxembourg, Malta og Portugal) samt i Norge.

### **Hvorfor blev dextropropoxyphen vurderet?**

Der har i nogle år været betænkeligheder med hensyn til risikoen for at dø af en overdosis - både forsætligt og uforsætligt - hos patienter, som tager lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen og paracetamol. Derfor har en række medlemsstater foretaget sikkerhedsvurderinger af denne kombination, men de førte til forskellige konklusioner. I Det Forenede Kongerige og Sverige blev markedsføringstilladelserne for disse lægemidler trukket tilbage i 2005.

I november 2007 bad Kommissionen CHMP om at foretage en fuldstændig vurdering af benefit/risk-forholdet for kombinationslægemidler, der indeholder dextropropoxyphen og paracetamol, og om at afgive udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler bør fastholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage i hele EU. Eftersom udvalget også havde betænkeligheder med hensyn til sikkerheden af lægemidler, der udelukkende indeholder dextropropoxyphen, blev vurderingen i marts 2009 efter aftale med Kommissionen udvidet til at omfatte alle lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, enten alene eller som kombination.

---

<sup>1</sup> Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, indbringelse af interesse for Fællesskabet.

### **Hvilke data vurderede CHMP?**

CHMP startede med at vurdere de data, der var fremlagt af de virksomheder, som markedsfører lægemidler indeholdende dextropropoxyphen, og som indeholdt oplysninger om lægemidlernes virkning og sikkerhed. Udvalget vurderede ligeledes data fra den offentliggjorte litteratur, herunder analyser, der sammenlignede resultaterne af forskellige undersøgelser (metaanalyser) af lindringen af kortvarige smerter.

I lyset af forskellene mellem medlemsstaterne, hvad angår antallet af indberettede dødelige overdoser, indhentede udvalget ligeledes data fra andre tilgængelige kilder i medlemsstaterne, herunder case-rapporter om dødelig overdosis, data fra giftinformationscentraler, data fra lægers undersøgelser af dødsfald, hospitalsstatistikker, nationale dødsstatistikker og retsmedicinske toksikologidata fra både offentliggjorte og ikke-offentliggjorte undersøgelser.

CHMP bemærkede, at man i data fra case-rapporter og fra nationale giftinformationscentraler om dødelig overdosis undervurderer antallet af dødsfald som følge af en overdosis med lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen. Det fuldstændige omfang af de risici, som lægemidler indeholdende dextropropoxyphen medfører, blev først klart, da man så på de samlede retsmedicinske data og på de nationale dødsstatistikker, herunder toksikologidata.

### **Hvad konkluderede CHMP efter den indledende vurdering?**

CHMP konkluderede, at de foreliggende data viste, at lægemidler indeholdende dextropropoxyphen var svage smertestillende midler og kun havde begrænset virkning ved behandlingen af smerte. Den tilgængelige dokumentation tyder på, at kombinationen af dextropropoxyphen og paracetamol ikke er mere effektiv end paracetamol eller ibuprofen alene ved kortvarige smerter. Ved langvarige smerter bemærkede udvalget, at der ikke er nogen dokumentation for, at dextropropoxyphen og paracetamol er mere effektivt end alternative smertestillende midler.

Med hensyn til sikkerheden var udvalgets største betænkelighed dextropropoxyphens "snævre terapeutiske indeks". Det betyder, at forskellen mellem den dosis, der er nødvendig for at behandle patienten, og den dosis, der kan være skadelig for patienten, er lille. Patienterne kan nemt komme til at tage for meget dextropropoxyphen og risikere en dødelig overdosis, eftersom dextropropoxyphen hurtigt kan være dødeligt. De data, som udvalget vurderede, viste, at mange af tilfældene af dødelig overdosis var utilsigtede. Tit havde patienterne taget medicin, der var ordineret til andre end dem selv. CHMP konkluderede også, at data fra flere medlemsstater, navnlig retsmedicinske data og nationale dødsstatistikker, viste et betydeligt antal dødsfald i forbindelse med en overdosis hos patienter, der tog dextropropoxyphen. De foreslåede foranstaltninger for at mindske denne risiko, f.eks. en medtagelse af yderligere advarsler eller begrænsninger, blev ikke betragtet som tilstrækkelige til at beskytte folkesundheden.

På baggrund af vurderingen af de tilgængelige data og den faglige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved alle lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, både alene og som kombination, ikke opvejer risiciene. Derfor anbefalede udvalget en tilbagetrækning af markedsføringstilladelserne for disse lægemidler i hele EU.

Udvalget anerkendte vigtigheden af, at patienter fortsat kan få tilstrækkelig smertelindring, og at det er nødvendigt at give mulighed for, at de patienter, der i øjeblikket tager lægemidler indeholdende dextropropoxyphen, bliver overført til alternativ behandling. For at sikre, at de ordinerende læger har tid nok til at fastlægge den mest velegnede behandling til de enkelte patienter, anbefalede udvalget, at tilbagetrækningen af lægemidlerne fra markedet bliver foretaget gradvist. Det vil være de enkelte medlemsstaters ansvar at fastsætte tidsplanen for denne tilbagetrækning og vurdere nødvendigheden af andre foranstaltninger såsom anbefalinger til ordinerende læger og patienter om sikker og effektiv smertelindring.

### **Hvad skete der under revurderingen?**

Under revurderingen gennemgik CHMP igen de data, som det havde modtaget tidligere, og undersøgte de forskellige former for lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen. CHMP tog ligeledes højde for de udtalelser, det havde modtaget fra patientorganisationerne.

### **Hvad konkluderede CHMP efter revurderingen?**

Efter revurderingen bekræftede udvalget, at fordelene ved ikke-parenterale former for lægemidler indeholdende dextropropoxyphen ikke opvejer risiciene, og udvalget anbefalede deres tilbagetrækning.

CHMP bemærkede, at der ikke var så store betænkeligheder med hensyn til sikkerheden for den parenterale forms vedkommende, eftersom disse lægemidler udelukkende gives i hospitalsregi, hvor der er lavere risiko for en overdosis. Der var dog utilstrækkelige data om deres virkning. Derfor anbefalede CHMP, at markedsføringstilladelseerne for den parenterale form for lægemidler indeholdende dextropropoxyphen blev suspenderet, indtil der foreligger yderligere data, som viser, at fordelene opvejer risiciene.

#### **Hvilke anbefalinger gives der til patienterne?**

- Patienter, som i øjeblikket får lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, bør ved næste besøg tale med deres læge om en ændring af behandlingen.
- Patienter, som er i besiddelse af lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, og som de ikke længere bruger, opfordres til at aflevere dem på apoteket, så de kan bortskaffes på en sikker måde.

#### **Hvilke anbefalinger gives der til de ordinerende læger?**

- De ordinerende læger skal nøje overveje de bedste alternative behandlinger til patienter, som i øjeblikket tager lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, i tråd med de nationale anbefalinger.
- De ordinerende læger skal være opmærksomme på, at tilgængeligheden af lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen, vil blive mindre, efterhånden som tilbagetrækningerne sker i henhold til de nationale tidsplaner. I mellemtiden anbefales det, at ingen nye patienter indleder behandling med lægemidler, der indeholder dextropropoxyphen.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 14. juni 2010.