

Λονδίνο, 14 Ιουνίου 2010  
Αρ. πρωτ. EMA/562492/2010 αναθ.  
EMA/H/A-31/968

### **Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την απόσυρση της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη**

Στις 25 Ιουνίου 2009, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της δεξτροπροποξυφαίνης δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν και εισηγήθηκε την απόσυρση όλων των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).

Κατόπιν αιτήματος των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας, η CHMP επανεξέτασε τη γνώμη της. Στις 21 Οκτωβρίου 2009, η επιτροπή επιβεβαίωσε την αρχική της σύσταση περί απόσυρσης των αδειών κυκλοφορίας για τις μη παρεντερικές μορφές των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη (δισκία, καψάκια και υπόθετα). Ωστόσο, για τα παρεντερικά σκευάσματα (ενέσιμο διάλυμα), η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας έως ότου υποβληθούν περαιτέρω δεδομένα.

Η επιτροπή εισηγήθηκε σταδιακή απόσυρση και αναστολή, σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις.

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 31<sup>1</sup>.

#### **Τι είναι η δεξτροπροποξυφαίνη;**

Η δεξτροπροποξυφαίνη είναι αναλγητικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου βραχείας διάρκειας και του μακροχρόνιου (χρόνιου) πόνου. Είναι ένα ασθενές οπιοειδές (τα οπιοειδή είναι φάρμακα που σχετίζονται με τη μορφίνη) το οποίο ανακουφίζει από τον πόνο επιδρώντας στους υποδοχείς του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Διατίθεται μόνο με ιατρική συνταγή και χρησιμοποιείται για περίπου 40 χρόνια, τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, υπό μορφή δισκίων, καψακίων, υπόθετων και ενέσιμου διαλύματος.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μόνο δεξτροπροποξυφαίνη έχουν λάβει έγκριση σε 10 κράτη μέλη (Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Ελλάδα, Ιταλία, Λουξεμβούργο, Κάτω Χώρες, Ισπανία και Σουηδία) και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη σε συνδυασμό με παρακεταμόλη (ορισμένες φορές με καφεΐνη) έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε έξι κράτη μέλη (Βέλγιο, Κύπρος, Γαλλία, Λουξεμβούργο, Μάλτα και Πορτογαλία) καθώς και στη Νορβηγία.

#### **Για ποιούς λόγους επανεξετάστηκε η δεξτροπροποξυφαίνη;**

Εδώ και μερικά χρόνια διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο πρόκλησης θανάτου από εσκεμμένη ή/και κατά λάθος υπερδοσολογία σε ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που περιείχαν δεξτροπροποξυφαίνη και παρακεταμόλη. Για τον λόγο αυτό, ορισμένα κράτη μέλη επανεξέτασαν την ασφάλεια του εν λόγω συνδυασμού, αλλά οι επανεξετάσεις αυτές κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο και στη Σουηδία, οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων αποσύρθηκαν από το 2005.

Τον Νοέμβριο του 2007, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να διεξάγει πλήρη αξιολόγηση σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των προϊόντων συνδυασμού που περιέχουν

<sup>1</sup> Άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής κοινοτικού ενδιαφέροντος.

δεξτροπροποξυφαίνη και παρακεταμόλη και να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν σε ολόκληρη την ΕΕ. Καθώς η επιτροπή εξέφρασε ομοίως ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μόνο δεξτροπροποξυφαίνη, τον Μάρτιο του 2009 η αξιολόγηση διευρύνθηκε, με τη σύμφωνη γνώμη της Επιτροπής, ώστε να συμπεριλάβει όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο.

#### **Ποια δεδομένα επανεξέτασε η CHMP;**

Η CHMP επανεξέτασε αρχικά τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τις εταιρείες που εμπορεύονται τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη, οι οποίες παρείχαν πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων τους. Η επιτροπή επανεξέτασε επίσης δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένων αναλύσεων σύγκρισης των αποτελεσμάτων διαφορετικών μελετών (μετα-αναλύσεις) για την ανακούφιση του πόνου βραχείας διάρκειας.

Λαμβανομένων υπόψη των διαφορών μεταξύ των κρατών μελών ως προς τον αριθμό των αναφερθέντων περιστατικών θανατηφόρας υπερδοσολογίας, η επιτροπή αναζήτησε επίσης δεδομένα από άλλες πηγές στα κράτη μέλη, μεταξύ των οποίων αναφορές περιστατικών θανατηφόρας υπερδοσολογίας, δεδομένα από κέντρα δηλητηρίασης, δεδομένα από ιατροδικαστικές υπηρεσίες, στατιστικά στοιχεία από νοσοκομεία, εθνικά στατιστικά στοιχεία σχετικά με τη θνησιμότητα και δεδομένα τοξικολογίας από ιατροδικαστικές υπηρεσίες, τόσο από δημοσιευμένες όσο και από μη δημοσιευμένες έρευνες.

Η CHMP επεσήμανε ότι τα δεδομένα από τα αναφερόμενα περιστατικά θανατηφόρας υπερδοσολογίας και από τα εθνικά κέντρα δηλητηρίασης υποτιμούν τον αριθμό των θανάτων που προκαλούνται από υπερδοσολογία με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη. Η πλήρης έκταση του κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη έγινε εμφανή μόνο μετά από εξέταση του συνόλου των ιατροδικαστικών δεδομένων και των εθνικών στατιστικών στοιχείων θνησιμότητας, περιλαμβανομένων των τοξικολογικών δεδομένων.

#### **Ποια ήταν τα πορίσματα της CHMP μετά την αρχική εξέταση;**

Η CHMP απεφάνθη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη έχουν ασθενή αναλγητική δράση και περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του πόνου. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός δεξτροπροποξυφαίνης και παρακεταμόλης δεν είναι περισσότερο αποτελεσματικός από την παρακεταμόλη μόνη της, ή την ιβουπροφένη, για την αντιμετώπιση του πόνου βραχείας διάρκειας. Σε ό,τι αφορά τον μακροχρόνιο πόνο, η επιτροπή επεσήμανε ότι δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η δεξτροπροποξυφαίνη και η παρακεταμόλη είναι αποτελεσματικότερες από τα εναλλακτικά αναλγητικά.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, η κύρια ανησυχία της επιτροπής ήταν ο μικρός θεραπευτικός δείκτης της δεξτροπροποξυφαίνης. Αυτό σημαίνει ότι η διαφορά μεταξύ της δόσης που απαιτείται για τη θεραπεία του ασθενούς και της δόσης που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον ασθενή είναι μικρή. Οι ασθενείς μπορούν εύκολα να λάβουν υπερβολική ποσότητα δεξτροπροποξυφαίνης με κίνδυνο θανατηφόρας υπερδοσολογίας, δεδομένου ότι η δεξτροπροποξυφαίνη μπορεί να προκαλέσει ταχύτατα θάνατο. Τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν από την επιτροπή υπογραμμίζουν ότι πολλά από τα περιστατικά θανατηφόρας υπερδοσολογίας που παρατηρήθηκαν ήταν τυχαία. Αρκετά συχνά, οι ασθενείς λάμβαναν φάρμακα που είχαν συνταγογραφηθεί για τρίτους.

Η CHMP απεφάνθη επίσης ότι τα δεδομένα από αρκετά κράτη μέλη, ειδικά αυτά από τα ιατροδικαστικά κέντρα και τα εθνικά στατιστικά στοιχεία σχετικά με τη θνησιμότητα, κατέδειξαν ότι ένας σημαντικός αριθμός θανάτων ασθενών που λάμβαναν δεξτροπροποξυφαίνη σχετίζονται με υπερδοσολογία. Οι προτεινόμενες δραστηριότητες μείωσης του εν λόγω κινδύνου, όπως η συμπερίληψη πρόσθετων προειδοποιήσεων ή περιορισμών, ή ο περιορισμός του μεγέθους της συσκευασίας, δεν κρίθηκαν επαρκείς για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP απεφάνθη ότι τα οφέλη όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά. Ως εκ τούτου, η επιτροπή

εισηγήθηκε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η επιτροπή αναγνώρισε ότι είναι σημαντικό οι ασθενείς να συνεχίσουν να λαμβάνουν επαρκή θεραπεία για την ανακούφιση από τον πόνο και ότι είναι απαραίτητο οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη να λάβουν εναλλακτικές θεραπείες. Για να διασφαλιστεί ότι οι συνταγογράφοι διαθέτουν επαρκή χρόνο για να προσδιορίσουν τις πλέον κατάλληλες θεραπείες για κάθε ασθενή ξεχωριστά, η επιτροπή εισηγήθηκε τη σταδιακή απόσυρση των φαρμακευτικών προϊόντων από την αγορά. Εναπόκειται στα κράτη μέλη ο καθορισμός του χρονοδιαγράμματος της απόσυρσης και η αξιολόγηση της ανάγκης άλλων δραστηριοτήτων όπως οι συστάσεις προς τους συνταγογράφους και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο.

#### **Τι συνέβη κατά την επανεξέταση;**

Κατά την επανεξέταση, η CHMP εξέτασε ξανά τα δεδομένα που είχε λάβει παλαιότερα, λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες μορφές των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη. Η CHMP εξέτασε επίσης τις απόψεις που υπέβαλαν οι ενώσεις ασθενών.

#### **Ποια ήταν τα πορίσματα της CHMP μετά την επανεξέταση;**

Μετά την επανεξέταση, η επιτροπή επιβεβαίωσε ότι τα οφέλη των μη παρεντερικών μορφών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά και εισηγήθηκε την απόσυρσή τους.

Η CHMP επεσήμανε ότι υπήρχαν λιγότερες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των παρεντερικών σκευασμάτων, διότι τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον, όπου ο κίνδυνος υπερδοσολογίας είναι μικρότερος. Ωστόσο, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους δεν ήταν επαρκή. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τις παρεντερικές μορφές των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη έως ότου υποβληθούν νέα δεδομένα τα οποία να καταδεικνύουν ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

#### **Ποιες είναι οι συστάσεις για τους ασθενείς;**

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη θα πρέπει στην επόμενη συνεδρία τους να επανεξετάσουν τη θεραπεία τους μαζί με τον γιατρό τους.
- Οι ασθενείς που έχουν φάρμακα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη και δεν τα χρησιμοποιούν πλέον παροτρύνονται να τα επιστρέψουν στο φαρμακείο, ώστε να διασφαλιστεί η ασφαλής απόρριψή τους.

#### **Ποιες είναι οι συστάσεις για τους συνταγογράφους;**

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τη βέλτιστη εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος φάρμακα που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη, σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις.
- Οι συνταγογράφοι πρέπει να έχουν υπόψη τους ότι η διαθεσιμότητα των φαρμάκων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη θα μειωθεί όσο προχωρά η απόσυρση σύμφωνα με τα χρονοδιαγράμματα που τίθενται σε κάθε κράτος μέλος. Εν τω μεταξύ συνιστάται να μην ξεκινήσει η χορήγηση φαρμάκων που περιέχουν δεξτροπροποξυφαίνη σε νέους ασθενείς.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε απόφαση στις 14 Ιουνίου 2010.