

Londra, 14 giugno 2010
Doc. rif. EMA/562492/2010 Rev.
EMA/H/A-31/968

Domande e risposte in merito al ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti destropropossifene

Il 25 giugno 2009 l'Agenzia europea per i medicinali ha concluso una revisione della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali contenenti destropropossifene. Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha concluso che i benefici di destropropossifene non sono superiori ai suoi rischi e ha raccomandato il ritiro di tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti destropropossifene in tutta l'Unione europea (UE).

Su richiesta dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il CHMP ha riesaminato il suo parere. Il 21 ottobre 2009, il comitato ha confermato la sua raccomandazione originariamente formulata di ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per le forme non parenterali (comprese, capsule e supposte) dei medicinali contenenti destropropossifene. Tuttavia, per la forma parenterale (soluzione per iniezione), il CHMP ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

Il comitato ha raccomandato che il ritiro e la sospensione siano gradualmente, in linea con le raccomandazioni nazionali.

La revisione è stata effettuata nell'ambito di un deferimento ai sensi "dell'articolo 31"¹.

Che cos'è destropropossifene?

Destropropossifene è un farmaco analgesico indicato per il trattamento del dolore di breve e lungo termine (cronico). Si tratta di un debole oppiaceo (gli oppiacei sono medicinali riconducibili alla morfina) che allevia il dolore agendo sui recettori presenti nel cervello e nel midollo spinale. Il farmaco è disponibile in commercio, rigorosamente dietro prescrizione medica, da circa 40 anni, da solo e in associazione con altri medicinali, sotto forma di compresse, capsule, supposte e soluzioni per iniezione.

I medicinali contenenti destropropossifene da solo sono autorizzati in 10 Stati membri (Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Italia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Spagna e Svezia) mentre i farmaci contenenti destropropossifene in associazione con paracetamolo (talvolta con caffeina) sono autorizzati in sei Stati membri (Belgio, Cipro, Francia, Lussemburgo, Malta e Portogallo) e in Norvegia.

Perché è stata condotta una revisione su destropropossifene?

Da qualche anno circolano timori sul rischio di decesso per sovradosaggio (volontario e involontario) in pazienti che assumono medicinali contenenti destropropossifene e paracetamolo. Per questo motivo alcuni Stati membri hanno condotto revisioni sulla sicurezza di questa associazione di farmaci, da cui tuttavia sono emerse conclusioni diverse. Nel Regno Unito e in Svezia le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali sono state ritirate a partire dal 2005.

Nel novembre 2007 la Commissione europea ha chiesto al CHMP di eseguire una valutazione completa del rapporto rischi-benefici dei medicinali contenenti destropropossifene in associazione con paracetamolo e di formulare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali in tutta l'Unione europea. Poiché il comitato nutreva dei dubbi anche riguardo alla sicurezza dei medicinali contenenti

¹ Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, deferimento in casi aventi interesse comunitario.

destropropossifene da solo, nel marzo 2009 la valutazione è stata estesa, d'intesa con la Commissione, a includere tutti i medicinali contenenti destropropossifene, da solo o in associazione con altri farmaci.

Quali dati ha riesaminato il CHMP?

Inizialmente il CHMP ha riesaminato i dati presentati dalle società che commercializzano i medicinali contenenti destropropossifene, comprensivi di informazioni sull'efficacia e la sicurezza di tali medicinali. Il comitato ha altresì esaminato i dati pubblicati dalla letteratura medica tra cui analisi in cui venivano confrontati i risultati di studi diversi (metanalisi) in caso di effetto analgesico nel breve termine.

Alla luce delle differenze registrate tra Stati membri nel numero di decessi per sovradosaggio riferiti, il comitato ha inoltre raccolto dati da altre fonti disponibili negli Stati membri, tra cui segnalazioni di decessi per sovradosaggio, dati provenienti dai centri anti-veleni, dati trasmessi dagli uffici di polizia, statistiche ospedaliere, statistiche nazionali sulla mortalità e dati tossicologici inviati dai servizi forensi, raccolti da studi pubblicati e non.

Il CHMP ha notato che i dati provenienti dalle segnalazioni di decessi per sovradosaggio e dai centri nazionali anti-veleni registravano un numero di sovradosaggi fatali correlati ai medicinali contenenti destropropossifene inferiore ai dati reali. La portata reale dei rischi dei medicinali contenenti destropropossifene è risultata evidente soltanto grazie all'analisi dei dati forensi e delle statistiche nazionali sulla mortalità, compresi i dati tossicologici.

Quali sono le conclusioni del CHMP dopo il primo riesame?

Il CHMP ha concluso che i dati disponibili mostravano che i medicinali contenenti destropropossifene erano deboli analgesici e avevano un'efficacia soltanto limitata nel trattamento del dolore. Le prove disponibili suggeriscono che la combinazione di destropropossifene e paracetamolo non è più efficace di paracetamolo da solo, o ibuprofene, nel trattamento del dolore acuto. Per quanto concerne il dolore cronico, il comitato ha osservato che non esistono prove che destropropossifene associato a paracetamolo sia più efficace di altri analgesici.

In termini di sicurezza, il principale dubbio del comitato era costituito dallo "stretto indice terapeutico" posseduto dal medicinale. Ciò significa che la differenza tra la dose necessaria per il trattamento del paziente e la dose che potrebbe procurargli nocimento è minima. I pazienti possono facilmente assumere una dose eccessiva di destropropossifene e rischiare così un sovradosaggio fatale, poiché destropropossifene può avere un rapido effetto letale. I dati valutati dal comitato mettevano in evidenza il fatto che molti dei casi di sovradosaggi fatali osservati sono stati accidentali. Molto spesso, i pazienti avevano assunto medicinali prescritti ad altri soggetti.

Il CHMP ha concluso altresì che i dati provenienti da alcuni Stati membri, nello specifico quelli ottenuti da centri forensi e le statistiche nazionali sulla mortalità, evidenziavano un significativo numero di decessi associati a sovradosaggio in pazienti in cura con destropropossifene. Le attività proposte per ridurre questo rischio, come l'inclusione di ulteriori avvertimenti o restrizioni, o la riduzione delle dimensioni delle confezioni, non sono state considerate adeguate per la protezione della salute pubblica.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione scientifica scaturita in seno al comitato, il CHMP ha concluso che i benefici di tutti i medicinali contenenti destropropossifene, da solo o in associazione con altri farmaci, non sono superiori ai rischi. Pertanto, il comitato ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali in tutta l'Unione europea.

Il comitato ha ammesso che è importante che i pazienti continuino a ricevere adeguati antidolorifici e che è necessario consentire a coloro che attualmente assumono medicinali contenenti destropropossifene il passaggio a trattamenti alternativi. Per garantire ai medici prescrittori il tempo necessario per individuare le terapie più appropriate per i singoli pazienti, il comitato ha raccomandato che il ritiro dal commercio dei medicinali sia graduale. Spetterà a ciascuno Stato membro definire il calendario del ritiro e valutare l'opportunità di altre attività quali raccomandazioni per i prescrittori e i pazienti sull'uso sicuro ed efficace degli analgesici.

Che cosa è successo durante il riesame?

Nel corso del riesame il CHMP ha analizzato i dati precedentemente ricevuti una seconda volta, tenendo in considerazione i diversi formati dei medicinali contenenti destropropossifene. Il CHMP ha preso altresì in considerazione i pareri delle associazioni dei pazienti.

Quali sono le conclusioni del CHMP dopo il riesame?

Dopo il riesame, il comitato ha confermato che i benefici delle forme non parenterali dei medicinali contenenti destropropossifene non superano i rischi e ne ha raccomandato il ritiro.

Il CHMP ha espresso meno dubbi circa la sicurezza della forma parenterale, dal momento che questi medicinali sono somministrati soltanto in ambito ospedaliero, dove il rischio di sovradosaggio è inferiore. Tuttavia, i dati relativi all'efficacia non erano sufficienti. Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per la forma parenterale dei medicinali contenenti destropropossifene fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni atte a dimostrare che i benefici dei medicinali superano i loro rischi.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti?

- I pazienti attualmente in cura con medicinali contenenti destropropossifene dovrebbero consultarsi con il proprio medico in occasione di una futura visita al fine di rivedere la terapia.
- Ai pazienti che possiedono medicinali contenenti destropropossifene non più utilizzati si consiglia di consegnare tali medicinali al farmacista ai fini di uno smaltimento sicuro.

Quali sono le raccomandazioni per i medici prescrittori?

- I medici prescrittori devono valutare attentamente le migliori terapie alternative per i pazienti attualmente in cura con medicinali contenenti destropropossifene, in linea con le raccomandazioni nazionali.
- I medici prescrittori devono essere al corrente del fatto che la disponibilità dei medicinali contenenti destropropossifene andrà scemando, via via che i farmaci saranno ritirati dal commercio secondo il calendario definito a livello nazionale. Nel frattempo, si raccomanda di non prescrivere medicinali contenenti destropropossifene a nuovi pazienti.

La Commissione europea ha adottato una decisione il 14 giugno 2010.