

Vragen en antwoorden inzake de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen

Op 25 juni 2009 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA concludeerde dat de voordelen van dextropropoxyfeen niet opwegen tegen de risico's ervan, en adviseerde de intrekking van alle vergunningen voor het in de handel brengen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in de gehele Europese Unie (EU).

Op verzoek van de houders van een vergunning voor het in de handel brengen onderzocht het CHMP zijn advies opnieuw. Op 21 oktober 2009 bevestigde het Comité zijn oorspronkelijke aanbeveling tot intrekking van de handelsvergunningen voor de niet-parenterale vormen (tabletten, capsules en zetabletten) van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. Wat betreft de parenterale vorm (oplossing voor injectie) adviseerde het CHMP echter de handelsvergunningen te schorsen tot er aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

Het Comité deed de aanbeveling de intrekkingen en schorsingen geleidelijk en in overeenstemming met de nationale aanbevelingen te laten plaatsvinden.

De beoordeling werd uitgevoerd ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 31¹.

Wat is dextropropoxyfeen?

Dextropropoxyfeen is een pijnstiller die wordt gebruikt voor de behandeling van kort- en langdurende (chronische) pijn. Het is een zwak opiaat (opiaten zijn aan morfine verwante geneesmiddelen), dat de pijn verlicht door aan te grijpen op receptoren in de hersenen en het ruggenmerg. Het is, zowel op zichzelf staand als in combinatie, al ongeveer 40 jaar verkrijgbaar als een uitsluitend op recept verkrijgbaar geneesmiddel in de vorm van tabletten, capsules, zetabletten en oplossingen voor injectie. Geneesmiddelen die alleen dextropropoxyfeen bevatten zijn in tien lidstaten (België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Nederland, Spanje en Zweden) goedgekeurd, en geneesmiddelen die dextropropoxyfeen in combinatie met paracetamol bevatten (soms met cafeïne) zijn in zes lidstaten (België, Cyprus, Frankrijk, Luxemburg, Malta en Portugal) goedgekeurd, evenals in Noorwegen.

Waarom werd dextropropoxyfeen beoordeeld?

Er zijn al enkele jaren zorgen over het risico van overlijden als gevolg van overdosering (zowel bedoeld als onbedoeld) bij patiënten die dextropropoxyfeen en paracetamol bevattende geneesmiddelen gebruiken. Daarom heeft een aantal lidstaten veiligheidsbeoordelingen van deze combinatie uitgevoerd, maar deze hebben tot verschillende conclusies geleid. In het Verenigd Koninkrijk en Zweden werden de handelsvergunningen voor deze geneesmiddelen vanaf 2005 ingetrokken.

In november 2007 verzocht de Europese Commissie het CHMP een volledige beoordeling uit te voeren van de baten-risicoverhouding van dextropropoxyfeen en paracetamol bevattende combinatiegeneesmiddelen, en een advies uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in de gehele EU moesten worden gehandhaafd,

¹ Artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, verwijzing in het belang van de Gemeenschap.

gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken. Omdat het CHMP ook bedenkingen had ten aanzien van de veiligheid van geneesmiddelen die alleen dextropropoxyfeen bevatten, werd de beoordeling in overeenstemming met de Commissie in maart 2009 verruimd tot alle dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen, zowel op zichzelf staand als in combinatie.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het CHMP beoordeelde eerst de gegevens die werden overgelegd door de bedrijven die de dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in de handel brengen, waarbij zij informatie verstrekten over de werkzaamheid en veiligheid van hun geneesmiddelen. Het Comité beoordeelde ook gegevens uit de gepubliceerde vakliteratuur, waaronder analyses waarin de resultaten van verschillende onderzoeken (meta-analysen) naar kortdurende pijnverlichting werden vergeleken.

In het licht van de verschillen tussen de lidstaten wat betreft het aantal gemelde gevallen van fatale overdosering, vergaarde het Comité ook gegevens uit andere in de lidstaten beschikbare bronnen (uit zowel gepubliceerd als ongepubliceerd onderzoek), waaronder caseverslagen van fatale overdosering, gegevens van nationale vergiftigingencentra, gegevens van pathologisch anatomische centra, ziekenhuisstatistieken, nationale sterftestatistieken en toxicologische gegevens van forensische centra. Het CHMP merkte op dat de gegevens afkomstig van case-reports van fatale overdosering en van nationale vergiftigingencentra een onderschatting waren van het aantal sterfgevallen als gevolg van overdosering met dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen. De volle omvang van de risico's van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen werd pas duidelijk bij bestudering van de volledige forensische gegevens en de nationale sterftestatistieken, met inbegrip van de toxicologische gegevens.

Tot welke conclusies kwam het CHMP na de eerste beoordeling?

Het CHMP concludeerde dat de beschikbare gegevens uitwezen dat dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen zwakke pijnstillers zijn, en bij de behandeling van pijn slechts in beperkte mate werkzaam zijn. Het beschikbare bewijs wijst erop dat de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol voor wat betreft kortdurende pijn niet werkzamer is dan paracetamol alleen, of ibuprofen. Wat betreft langdurende pijn merkte het Comité op dat er geen aanwijzingen zijn dat de combinatie van dextropropoxyfeen en paracetamol werkzamer is dan alternatieve pijnstillers.

Ten aanzien van de veiligheid was de voornaamste bedenking van het Comité de 'smalle therapeutische breedte' van dextropropoxyfeen. Dit betekent dat er slechts een klein verschil bestaat tussen de benodigde dosis om de patiënt te behandelen en de dosis die de patiënt schade kan berokkenen. Aangezien dextropropoxyfeen snel fataal kan zijn, kunnen patiënten gemakkelijk te veel dextropropoxyfeen innemen en een fatale overdosis riskeren. De door het Comité beoordeelde gegevens benadrukten dat veel van de waargenomen gevallen van fatale overdosering onbedoeld hebben plaatsgevonden. Dikwijls hadden de patiënten geneesmiddelen ingenomen die aan iemand anders waren voorgeschreven.

Het CHMP kwam ook tot de conclusie dat uit de gegevens van verschillende lidstaten, in het bijzonder die afkomstig van forensische centra en uit nationale sterftestatistieken, bleek dat er bij patiënten die dextropropoxyfeen gebruikten sprake was van een aanzienlijk aantal sterfgevallen in verband met een overdosis. Voorgestelde maatregelen om dit risico te verminderen, zoals onder andere extra waarschuwingen of beperkingen, of het verkleinen van de verpakking, werden niet als afdoende beschouwd om de volksgezondheid te beschermen.

Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens en de wetenschappelijke conclusie binnen het Comité, concludeerde het CHMP dat de voordelen van alle dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen, zowel op zichzelf staand als in combinatie, niet opwegen tegen de risico's ervan. Het Comité adviseerde dan ook de handelsvergunningen voor deze geneesmiddelen in de gehele EU in te trekken.

Het Comité erkende dat het belangrijk is dat patiënten adequate pijnverlichtende medicatie blijven ontvangen en dat het nodig is patiënten die momenteel dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen gebruiken, de gelegenheid te geven over te stappen naar alternatieve behandelingen. Om te waarborgen dat voorschrijvende artsen voldoende tijd hebben om voor elke patiënt de meest geschikte behandeling te bepalen, adviseerde het Comité het uit de handel nemen van de geneesmiddelen geleidelijk te laten plaatsvinden. Elke lidstaat is zelf verantwoordelijk voor het vaststellen van de termijn voor deze intrekking en van de behoefte aan andere maatregelen, zoals aanbevelingen voor voorschrijvende artsen en patiënten met betrekking tot een veilige en effectieve pijnverlichting.

Wat gebeurde er tijdens het heronderzoek?

Tijdens het heronderzoek bekeek het CHMP de eerder ontvangen gegevens opnieuw, waarbij de verschillende vormen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in aanmerking werden genomen. Het CHMP bestudeerde ook de door patiëntenorganisaties ingediende standpunten.

Tot welke conclusies kwam het CHMP na het heronderzoek?

Na het heronderzoek bevestigde het Comité dat de voordelen van de niet-parenterale vormen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen niet opwegen tegen de risico's ervan, en adviseerde de intrekking ervan.

Het CHMP merkte op dat wat betreft de parenterale vorm de veiligheid een minder grote zorg was, aangezien deze geneesmiddelen alleen in een ziekenhuis worden toegediend, waardoor het risico op overdosering kleiner is. Er waren echter onvoldoende gegevens over de werkzaamheid ervan. Het CHMP adviseerde daarom de vergunningen voor het in de handel brengen van de parenterale vormen van dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen te schorsen tot er aanvullende gegevens beschikbaar zijn die aantonen dat de voordelen opwegen tegen de risico's.

Wat zijn de aanbevelingen voor patiënten?

- Patiënten die momenteel dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen gebruiken, dienen bij hun volgende afspraak hierover met hun arts te spreken, zodat hun behandeling kan worden herzien.
- Patiënten die dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in hun bezit hebben die zij niet langer gebruiken, worden aangemoedigd deze in te leveren bij hun apotheek voor een veilige vernietiging.

Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvers?

- Voorschrijvende artsen dienen voor patiënten die momenteel dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen gebruiken zorgvuldig en in overeenstemming met de nationale aanbevelingen de beste alternatieve behandelingen vast te stellen.
- Voorschrijvende artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen in afnemende mate beschikbaar zullen zijn tijdens de periode waarin deze in overeenstemming met de nationale termijnen uit de handel worden genomen. Intussen wordt aanbevolen geen nieuwe patiënten te laten starten met dextropropoxyfeen bevattende geneesmiddelen.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 14 juni 2010 gepubliceerd.