

Pytania i odpowiedzi dotyczące wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających dekstropropoksyfen

W dniu 25 czerwca 2009 r. Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leków zawierających dekstropropoksyfen. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści wynikające ze stosowania dekstropropoksyfenu nie przewyższają ryzyka, i zalecił wycofanie wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających dekstropropoksyfen na obszarze całej Unii Europejskiej (UE).

Na wniosek podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu CHMP ponownie rozpatrzył swoją opinię. W dniu 21 października 2009 r. Komitet potwierdził swoje pierwotne zalecenie dotyczące wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu postaci leków zawierających dekstropropoksyfen podawanych drogą inną niż parenteralna (tabletki, kapsułki, czopki). Natomiast w odniesieniu do postaci leku do stosowania parenteralnego (roztwór do wstrzykiwań) CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do czasu, aż dostępne będą dodatkowe dane.

Komitet zalecił, aby wycofywanie i zawieszanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu odbywało się stopniowo, zgodnie z zaleceniami krajowymi.

Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu określonej w art. 31¹.

Co to jest dekstropropoksyfen?

Dekstropropoksyfen jest to środek przeciwbólowy stosowany w leczeniu krótkotrwałego i długotrwałego (przewlekłego) bólu. Jest to słaby opioid (opioidy to leki będące pochodnymi morfiny), który łagodzi ból poprzez wpływ na receptory w mózgu i rdzeniu kręgowym. Od około 40 lat produkt ten jest dostępny wyłącznie na receptę, jako lek prosty oraz jako lek złożony w postaci tabletek, kapsulek, czopków i roztworów do wstrzykiwań.

Leki zawierające sam dekstropropoksyfen są dopuszczone do obrotu w dziesięciu państwach członkowskich (Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Luksemburg, Szwecja i Włochy), a leki zawierające dekstropropoksyfen w połączeniu z paracetamolem (niekiedy z kofeiną) są dopuszczone do obrotu w sześciu państwach członkowskich (Belgia, Cypr, Francja, Luksemburg, Malta i Portugalia) oraz w Norwegii.

Dlaczego dokonano ponownej oceny dekstropropoksyfenu?

Od kilku lat zgłaszano zastrzeżenia dotyczące ryzyka zgonu z powodu przedawkowania – zarówno zamierzonego, jak i przypadkowego – u pacjentów przyjmujących leki zawierające dekstropropoksyfen i paracetamol. Z tego powodu w wielu państwach członkowskich dokonano oceny bezpieczeństwa takiego skojarzenia leków, jednakże wnioski były rozbieżne. W Wielkiej Brytanii i Szwecji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych leków są wycofane od 2005 r.

W listopadzie 2007 r. Komisja Europejska wystąpiła do CHMP z wnioskiem o dokonanie pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka dla złożonych produktów leczniczych zawierających dekstropropoksyfen i paracetamol oraz wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych leków na obszarze Unii Europejskiej powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub też

¹ Art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, procedura arbitrażu w interesie Wspólnoty.

wycofane. Ponieważ Komitet miał również zastrzeżenia odnośnie do bezpieczeństwa leków zawierających sam dekstropropoksyfen, w marcu 2009 r. w uzgodnieniu z Komisją ocenę rozszerzono na wszystkie leki zawierające dekstropropoksyfen, sam lub w skojarzeniu.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

Na początku CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez firmy, które wprowadziły do obrotu leki zawierające dekstropropoksyfen, a zawierających informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wytwarzanych przez te firmy leków. Komitet dokonał także oceny danych opublikowanych w literaturze naukowej, takich jak analizy porównujące wyniki różnych badań (metaanalizy) dotyczących leczenia bólu krótkotrwałego.

W świetle różnic występujących pomiędzy państwami członkowskimi w odniesieniu do liczby zgłoszeń śmiertelnych przypadków przedawkowania Komitet poszukiwał również dostępnych w państwach członkowskich danych z innych źródeł dotyczących badań opublikowanych oraz niepublikowanych, takich jak: zgłoszenia śmiertelnych przypadków przedawkowania, dane z zakładów toksykologii, raporty koronerów, rejestry szpitalne, krajowe rejestry zgonów oraz dane toksykologiczne z zakładów medycyny sądowej.

CHMP zwrócił uwagę, że dane dotyczące zgłoszeń śmiertelnych przypadków przedawkowania oraz pochodzące z krajowych zakładów toksykologii zaniżają rzeczywistą liczbę zgonów wywołanych przedawkowaniem leków zawierających dekstropropoksyfen. Rozmiar zagrożenia związanego ze stosowaniem leku zawierającego dekstropropoksyfen staje się ewidentny dopiero na podstawie pełnych danych pochodzących z zakładów medycyny sądowej oraz z krajowych rejestrów zgonów, w tym danych toksykologicznych.

Jakie były wnioski CHMP po ocenie wstępnej?

CHMP uznał, że dostępne dane wskazują, iż leki zawierające dekstropropoksyfen są słabymi środkami przeciwbólowymi i mają jedynie ograniczoną skuteczność w leczeniu bólu. Dostępne dane sugerują, że w leczeniu bólu krótkotrwałego skuteczność dekstropropoksyfenu i paracetamolu stosowanych łącznie nie jest większa niż skuteczność samego paracetamolu lub ibuprofenu. W odniesieniu do leczenia bólu długotrwałego Komitet zwrócił uwagę, że brak jest dowodów wskazujących, iż dekstropropoksyfen z paracetamolem jest skuteczniejszy od alternatywnych środków przeciwbólowych.

W odniesieniu do bezpieczeństwa głównym zastrzeżeniem Komitetu był „wąski współczynnik terapeutyczny” dekstropropoksyfenu. Oznacza to, że różnica pomiędzy dawką leczniczą a dawką szkodliwą dla pacjenta jest niewielka. Pacjenci mogą z łatwością przyjąć zbyt dużą dawkę dekstropropoksyfenu i ryzykują śmiertelne przedawkowanie, ponieważ dekstropropoksyfen może szybko spowodować zgon. Ocenione przez Komitet dane wskazały, że wiele z obserwowanych śmiertelnych przypadków przedawkowania było niezamierzonych. Dość często pacjenci stosowali leki przepisane innym osobom.

CHMP uznał także, że dane pochodzące z kilku państw członkowskich, zwłaszcza te z zakładów medycyny sądowej i krajowych rejestrów zgonów, wskazały na istotną liczbę zgonów związanych z przedawkowaniem u pacjentów stosujących dekstropropoksyfen. Uznano, że działania zalecone w celu zmniejszenia ryzyka, takie jak zamieszczenie dodatkowych ostrzeżeń lub ograniczeń czy zmniejszenie wielkości opakowań, są niewystarczające, aby wyeliminować zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści wynikające ze stosowania wszystkich leków zawierających dekstropropoksyfen, sam lub w skojarzeniu, nie przewyższają ryzyka. Dlatego też Komitet zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych leków na obszarze Unii Europejskiej.

Komitet przyznał, że ważne jest, aby pacjenci nadal otrzymywali odpowiednie leczenie przeciwbólowe, oraz że konieczne jest umożliwienie zmiany leczenia przeciwbólowego u osób obecnie stosujących leki zawierające dekstropropoksyfen. W celu zapewnienia lekarzom przepisującym lek wystarczającej ilości czasu na ustalenie najwłaściwszego sposobu leczenia poszczególnych pacjentów, Komitet zalecił, aby wycofywanie leków z obrotu rynkowego przeprowadzono stopniowo. Każde państwo członkowskie będzie odpowiedzialne za ustalenie ram czasowych wycofywania leku oraz dokonanie oceny potrzeby zastosowania innych działań, takich jak ustalenie zaleceń dotyczących bezpiecznego i skutecznego łagodzenia bólu dla lekarzy przepisujących lek oraz dla pacjentów.

Co się wydarzyło w trakcie ponownego rozpatrzenia opinii?

W trakcie ponownego rozpatrzenia decyzji CHMP dokonał ponownego przeglądu wcześniej otrzymanych danych biorąc pod uwagę różne postaci leków zawierających dekstropropoksyfen. CHMP rozpatrzył również stanowiska przedstawione przez organizacje pacjentów.

Jakie były wnioski CHMP w następstwie ponownego rozpatrzenia opinii?

Po ponownym rozpatrzeniu opinii Komitet potwierdził, że korzyści wynikające ze stosowania innych niż podawane drogą parenteralną postaci leków zawierających dekstropropoksyfen nie przewyższają ryzyka, i zalecił ich wycofanie.

CHMP zwrócił uwagę, że w przypadku postaci do stosowania parenteralnego zgłoszono mniej zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa, ponieważ leki te są podawane wyłącznie w warunkach szpitalnych, gdzie ryzyko przedawkowania jest mniejsze. Dane dotyczące ich skuteczności były jednak niewystarczające. Dlatego też CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu postaci do stosowania parenteralnego leków zawierających dekstropropoksyfen do czasu, aż dostępne będą dodatkowe dane wskazujące, że korzyści wynikające ze stosowania tych leków przewyższają ryzyko.

Jakie są zalecenia dla pacjentów?

- Pacjenci obecnie stosujący leki zawierające dekstropropoksyfen powinni omówić sposób dalszego leczenia podczas kolejnej wizyty u lekarza.
- Zachęca się pacjentów posiadających leki zawierające dekstropropoksyfen, którzy już tych leków nie przyjmują, aby zwrócili je do apteki w celu bezpiecznego usunięcia.

Jakie są zalecenia dla lekarzy przepisujących lek?

- Lekarze przepisujący lek powinni dokładnie rozważyć najlepsze alternatywne metody leczenia u pacjentów obecnie stosujących leki zawierające dekstropropoksyfen, zgodnie z zaleceniami krajowymi.
- Lekarze przepisujący lek powinni mieć świadomość, że dostępność leków zawierających dekstropropoksyfen będzie coraz mniejsza, ponieważ będą one wycofywane z obrotu rynkowego zgodnie z ustalonymi w poszczególnych krajach ramami czasowymi. Tymczasem zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia środkami zawierającymi dekstropropoksyfen u nowych pacjentów.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 14 czerwca 2010 r.