

## **Întrebări și răspunsuri privind retragerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin dextropropoxifen**

La 25 iunie 2009, Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat o evaluare a siguranței și eficacității medicamentelor care conțin dextropropoxifen. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că beneficiile dextropropoxifenului nu sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat retragerea tuturor autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin dextropropoxifen pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE).

La cererea titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP și-a reexaminat avizul. La 21 octombrie 2009, comitetul și-a confirmat recomandarea inițială ca autorizațiile de introducere pe piață pentru formele non-parenterale (comprimate, capsule și supozitoare) ale medicamentelor care conțin dextropropoxifen să fie retrase. Cu toate acestea, pentru forma parenterală (soluție injectabilă), CHMP a recomandat ca autorizațiile de introducere pe piață să fie suspendate până când sunt disponibile date suplimentare.

Comitetul a recomandat ca retragerile și suspendările să se facă treptat în conformitate cu recomandările naționale.

Evaluarea a fost efectuată în baza unei sesizări „în temeiul articolului 31”<sup>1</sup>.

### **Ce este dextropropoxifenul?**

Dextropropoxifenul este un analgezic utilizat pentru tratamentul durerii de scurtă și lungă durată (cronice). Este un opioid slab (opioidul este un medicament înrudit cu morfina) care calmează durerea acționând asupra receptorilor de la nivelul creierului și măduvei spinării. Produsul este disponibil ca medicament cu eliberare numai pe bază de prescripție medicală de aproximativ 40 de ani, atât separat, cât și în asociere cu alte medicamente, sub formă de comprimate, capsule, supozitoare și soluții injectabile.

Medicamentele care conțin exclusiv dextropropoxifen sunt autorizate în 10 state membre (Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Italia, Luxemburg, Țările de Jos, Spania și Suedia), iar medicamentele care conțin dextropropoxifen în asociere cu paracetamol (uneori cu cafeină) sunt autorizate în șase state membre (Belgia, Cipru, Franța, Luxemburg, Malta și Portugalia), precum și în Norvegia.

### **De ce a fost evaluat dextropropoxifenul?**

De câțiva ani există unele motive de îngrijorare legate de riscul de deces în urma supradozajului – atât intenționat, cât și accidental – la pacienții care iau medicamente care conțin dextropropoxifen și paracetamol. Din această cauză, mai multe state membre au întreprins evaluări ale siguranței acestei combinații, care au condus însă la concluzii diferite. În Regatul Unit și Suedia, autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste medicamente au fost retrase din anul 2005.

În noiembrie 2007, Comisia Europeană a cerut CHMP să desfășoare o evaluare completă a raportului risc-beneficiu pentru produsele combinate care conțin dextropropoxifen și paracetamol și să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste medicamente ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase pe întreg teritoriul UE. Întrucât comitetul era, de asemenea, preocupat de siguranța medicamentelor care conțin exclusiv dextropropoxifen, în martie 2009,

---

<sup>1</sup> Articolul 31 din Directiva 2001/83/CE cu modificările ulterioare, sesizare în interes comunitar.

evaluarea a fost extinsă, în acord cu Comisia, pentru a include toate medicamentele care conțin dextropropoxifen, separat sau în combinație.

### **Care sunt datele evaluate de CHMP?**

CHMP a evaluat inițial datele prezentate de societățile care comercializează medicamente care conțin dextropropoxifen, oferind informații cu privire la eficacitatea și siguranța medicamentelor acestora. De asemenea, comitetul a evaluat datele din literatura de specialitate publicată, inclusiv analize care comparau rezultatele diferitelor studii (meta-analize) în ceea ce privește ameliorarea durerii de scurtă durată.

Având în vedere diferențele dintre statele membre ca număr de supradozaje fatale raportate, comitetul a căutat, de asemenea, date din alte surse disponibile în statele membre, inclusiv rapoarte de caz de supradozaj fatal, date de la centrele toxicologice, date de la serviciile medico-legale, statistici spitalicești, statistici naționale referitoare la mortalitate și date toxicologice de la serviciile de medicină legală, din cercetări publicate și nepublicate.

CHMP a remarcat că datele din rapoartele de caz de supradozaj fatal și de la centrele toxicologice naționale subestimează numărul de decese cauzate de supradozajul cu medicamente care conțin dextropropoxifen. Întreaga amploare a riscurilor medicamentelor care conțin dextropropoxifen a devenit evidentă doar în urma examinării datelor complete de expertiză medico-legală și a statisticilor naționale referitoare la mortalitate, inclusiv a datelor toxicologice.

### **Care au fost concluziile CHMP în urma evaluării inițiale?**

CHMP a concluzionat că datele disponibile au arătat că medicamentele care conțin dextropropoxifen sunt analgezice slabe și au doar o eficacitate limitată în tratamentul durerii. Dovezile disponibile sugerează că asocierea dextropropoxifenului la paracetamol nu este mai eficace decât paracetamolul administrat separat, sau decât ibuprofenul, pentru durerea de scurtă durată. Pentru durerea de lungă durată, comitetul a remarcat că nu există dovezi că dextropropoxifenul și paracetamolul sunt mai eficace decât analgezicele alternative.

În ceea ce privește siguranța, principalul motiv de îngrijorare al comitetului a fost reprezentat de „indicele terapeutic îngust” al dextropropoxifenului. Aceasta înseamnă că există o diferență mică între doza necesară pentru tratamentul pacientului și doza care i-ar putea face rău pacientului. Pacienții pot lua cu ușurință prea mult dextropropoxifen și pot risca un supradozaj fatal, deoarece dextropropoxifenul poate avea efecte letale într-un timp foarte scurt. Datele evaluate de comitet au evidențiat că multe din cazurile de supradozaj fatal observate au fost accidentale. Foarte adesea, s-a întâmplat ca pacienții să ia medicamente prescrise pentru o altă persoană.

De asemenea, CHMP a concluzionat că datele din mai multe state membre, în special cele de la centrele de medicină legală și din statisticile naționale referitoare la mortalitate, au indicat un număr semnificativ de decese asociate cu supradozajul la pacienții care au luat dextropropoxifen. Activitățile propuse de reducere a acestui risc, cum ar fi includerea de atenționări sau restricții suplimentare sau limitarea mărimii ambalajului, nu au fost considerate suficiente pentru protejarea sănătății publice.

Pe baza evaluării datelor disponibile în prezent și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului, CHMP a concluzionat că beneficiile tuturor medicamentelor care conțin dextropropoxifen, fie separat, fie în combinație, nu sunt mai mari decât riscurile asociate. Prin urmare, comitetul a recomandat retragerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru aceste medicamente pe întreg teritoriul UE.

Comitetul a recunoscut că este important ca pacienții să beneficieze în continuare de analgezie suficientă și că este necesar să se permită pacienților care iau în prezent medicamente care conțin dextropropoxifen să treacă la tratamente alternative. Pentru a asigura că medicii care prescriu medicamentele dispun de suficient timp pentru a stabili tratamentele cele mai adecvate pacienților individuali, comitetul a recomandat ca retragerea medicamentelor de pe piață să se facă treptat. Va fi responsabilitatea fiecărui stat membru să stabilească termenul pentru această retragere și să evalueze necesitatea altor activități, precum recomandări pentru medicii care prescriu medicamentele și pacienți cu privire la siguranța și eficacitatea analgeziei.

### **Ce s-a întâmplat în timpul reexaminării?**

În timpul reexaminării, CHMP a evaluat din nou datele pe care le primise în prealabil, ținând seama de diferitele forme ale medicamentelor care conțin dextropropoxifen. CHMP a analizat, de asemenea, opiniile primite din partea organizațiilor pacienților.

### **Care au fost concluziile CHMP în urma reexaminării?**

În urma reexaminării, comitetul a confirmat că beneficiile formelor non-parenterale ale medicamentelor care conțin dextropropoxifen nu sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat retragerea acestor medicamente.

CHMP a remarcat că siguranța este un motiv de îngrijorare mai mic pentru forma parenterală, deoarece aceste medicamente se administrează doar într-un mediu spitalicesc unde riscul de supradozaj este mai mic. Cu toate acestea, nu există date suficiente cu privire la eficacitatea acestora. Prin urmare, CHMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru forma parenterală a medicamentelor care conțin dextropropoxifen până când sunt disponibile date suplimentare care să demonstreze că beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

### **Care sunt recomandările pentru pacienți?**

- Pacienții care iau în prezent medicamente care conțin dextropropoxifen trebuie să discute cu medicul lor la următoarea programare pentru a le fi reanalizat tratamentul.
- Pacienții care au orice medicamente care conțin dextropropoxifen și pe care nu le mai utilizează sunt încurajați să le predea farmacistului în vederea eliminării lor în siguranță la deșeuri.

### **Care sunt recomandările pentru medicii care prescriu medicamentele?**

- Medicii care prescriu medicamentele trebuie să analizeze cu atenție cele mai bune alternative de tratament pentru pacienții care iau în prezent medicamente care conțin dextropropoxifen în conformitate cu recomandările naționale.
- Medicii care prescriu medicamentele trebuie să fie conștienți de faptul că disponibilitatea medicamentelor care conțin dextropropoxifen va scădea pe măsură ce are loc retragerea în funcție de termenele stabilite la nivel național. Între timp, se recomandă ca niciun alt pacient să nu inițieze un nou tratament cu medicamente care conțin dextropropoxifen.

Comisia Europeană a emis o decizie la 14 iunie 2010.