

Londýn 14. júna 2010  
Dok. č. EMA/562492/2010  
EMA/H/A-31/968

## **Otázky a odpovede týkajúce sa stiahnutia povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce dextropropoxyfén**

Dňa 25. júna 2009 Európska agentúra pre lieky ukončila prieskum bezpečnosti a účinnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén. Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že prínos dextropropoxyfénu nie je väčší ako jeho riziká, a odporučil, aby boli v celej Európskej únii (EÚ) stiahnuté všetky povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich dextropropoxyfén na trh.

Výbor CHMP na požiadanie držiteľov povolenia na uvedenie lieku na trh preskúmal svoje stanovisko. Dňa 21. októbra 2009 výbor potvrdil svoje pôvodné odporúčanie, aby sa stiahli povolenia na uvedenie na trh neparenterálnych foriem liekov (tablety, kapsuly a čapíky) obsahujúcich dextropropoxyfén. Pokiaľ však ide o parenterálnu formu (injekčný roztok), výbor CHMP odporučil, aby sa povolenia na uvedenie lieku na trh dočasne zrušili, kým nebudú dostupné ďalšie údaje.

Výbor odporučil, aby sa stiahnutie a dočasné zrušenie uskutočnilo postupne v súlade s vnútroštátnymi odporúčaniami.

Preskúmanie sa uskutočnilo v súlade s postupom odporúčaným v článku 31<sup>1</sup>.

### **Čo je dextropropoxyfén?**

Dextropropoxyfén je liek proti bolesti, ktorý sa používa na liečbu krátkodobej a dlhodobej (chronickej) bolesti. Je to slabý opioid (opioidy sú lieky príbuzné morfiu), ktorý zmierňuje bolesť pôsobením na receptory v mozgu a mieche. Liek samotný a v kombinácii je dostupný asi 40 rokov vo forme tabliet, kapsúl, čapíkov a injekčných roztokov a jeho výdaj je viazaný na lekársky predpis.

Lieky obsahujúce dextropropoxyfén samotný sú povolené v 10 členských štátoch (Belgicko, Dánsko, Fínsko, Francúzsko, Grécko, Taliansko, Luxembursko, Holandsko, Španielsko a Švédsko) a lieky obsahujúce dextropropoxyfén v kombinácii s paracetamolom (niekedy s kofeínom) sú povolené v šiestich členských štátoch (Belgicko, Cyprus, Francúzsko, Luxembursko, Malta a Portugalsko) a v Nórsku.

### **Prečo bol dextropropoxyfén skúmaný?**

Niekoľko rokov pretrvávajú výhrady týkajúce sa rizika smrti v dôsledku predávkovania – zámerného aj náhodného – v prípade pacientov užívajúcich lieky obsahujúce dextropropoxyfén a paracetamol. Niekoľko členských štátov preto uskutočnilo prieskum bezpečnosti tejto kombinácie, ktorý však viedol k rozdielnym záverom. V Spojenom kráľovstve a vo Švédsku sú povolenia na uvedenie týchto liekov na trh stiahnuté od roku 2005.

Európska komisia v novembri 2007 požiadala výbor CHMP, aby uskutočnil dôkladné vyhodnotenie pomeru prínosu a rizika kombinovaných liekov obsahujúcich dextropropoxyfén a paracetamol a aby vydal stanovisko, či sa v EÚ majú povolenia na uvedenie týchto liekov na trh ponechať v platnosti, zmeniť, dočasne zrušiť alebo stiahnuť. Keďže výbor mal tiež výhrady týkajúce sa bezpečnosti liekov obsahujúcich len dextropropoxyfén, v marci 2009 sa po dohode s Komisiou toto hodnotenie rozšírilo tak, aby zahŕňalo všetky lieky obsahujúce dextropropoxyfén buď samotný, alebo v kombinácii.

<sup>1</sup> Konanie v záujme Spoločenstva v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

### **Aké údaje preskúmal výbor CHMP?**

Výbor CHMP najprv preskúmal údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich dextropropoxyfén, ktoré predložili spoločnosti predávajúce tieto lieky. Výbor tiež preskúmal údaje z publikovanej literatúry vrátane analýz porovnávajúcich výsledky rôznych štúdií (tzv. metaanalýzy), ktoré sa zaoberali výskumom zmiernenia krátkodobej bolesti.

Výbor vzhľadom na rozdiely o počte hlásených smrteľných prípadov predávkovania v jednotlivých členských štátoch preskúmal tiež údaje z iných zdrojov dostupných v členských štátoch vrátane prípadových hlásení o smrteľnom predávkovaní, údajov z toxikologických centier, údajov získaných od koronerov, nemocničných štatistik, vnútroštátnych štatistik mortality a toxikologických údajov z centier forenzných služieb, z publikovaného aj nepublikovaného výskumu.

Výbor CHMP poznamenal, že podľa údajov z prípadových hlásení o smrteľnom predávkovaní a z vnútroštátnych toxikologických centier sa podceňuje počet úmrtí v dôsledku predávkovania liekmi obsahujúcimi dextropropoxyfén. Úplný rozsah rizík liekov obsahujúcich dextropropoxyfén sa ozrejmil až po preskúmaní kompletných údajov z oblasti forenzných služieb a vnútroštátnych štatistik mortality vrátane toxikologických údajov.

### **Aké boli závery výboru CHMP po pôvodnom preskúmaní?**

Výbor CHMP dospel na základe dostupných údajov k záveru, že lieky obsahujúce dextropropoxyfén sú slabým prostriedkom proti bolesti a pri jej liečbe majú len obmedzenú účinnosť. Z dostupných dôkazov vyplýva, že kombinácia dextropropoxyfénu a paracetamolu nie je pri krátkodobej bolesti účinnejšia ako samotný paracetamol alebo ibuprofén. Pokiaľ ide o dlhodobú bolesť, výbor poznamenal, že v porovnaní s inými liekmi proti bolesti neexistuje dôkaz o vyššej účinnosti dextropropoxyfénu a paracetamolu.

V otázke bezpečnosti lieku patrilo k hlavným výhradám výboru úzky terapeutický index dextropropoxyfénu. To znamená, že je len malý rozdiel medzi dávkou potrebnou na liečbu pacienta a dávkou, ktorá by mu mohla uškodiť. Pacienti môžu ľahko užiť príliš veľa dextropropoxyfénu, pričom vzniká riziko smrteľného predávkovania, pretože dextropropoxyfén vo veľkej dávke môže účinkovať veľmi rýchlo. Z údajov, ktoré výbor vyhodnotil, je zrejmé, že mnohé prípady smrteľného predávkovania boli náhodné. Pacienti často užívali lieky, ktoré boli predpísané niekomu inému.

Výbor CHMP dospel tiež k záveru, že údaje z niekoľkých členských štátov, najmä údaje z centier forenzných služieb a vnútroštátnych štatistik mortality, preukázali významný počet úmrtí spojených s predávkovaním v prípade pacientov užívajúcich dextropropoxyfén. Navrhnuté opatrenia na zníženie tohto rizika, napríklad uvedenie ďalších upozornení či obmedzení alebo zmena veľkosti balení, sa nepovažovali za dostačujúci postup pri ochrane verejného zdravia.

Výbor CHMP na základe hodnotenia údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, a na základe internej vedeckej diskusie dospel k záveru, že prínos všetkých liekov obsahujúcich dextropropoxyfén buď samotný, alebo v kombinácii neprevyšuje ich riziká. Výbor preto odporučil stiahnuť v EÚ povolenia na uvedenie týchto liekov na trh.

Výbor uznal, že je dôležité, aby pacienti pokračovali v užívaní adekvátnych liekov proti bolesti, a že je nutné, aby sa pacientom, ktorí v súčasnosti užívajú lieky obsahujúce dextropropoxyfén, umožnilo prejsť na alternatívnu liečbu. Výbor odporučil postupné sťahovanie liekov z trhu, aby lekári, ktorí tieto lieky predpisujú, mali dostatok času na určenie najvhodnejšej liečby pre jednotlivých pacientov. Každý členský štát prevezme zodpovednosť za určenie časového harmonogramu tohto stiahnutia a za posúdenie potreby ďalších krokov, napríklad odporúčaní o bezpečnom a účinnom zmiernení bolesti určených lekárom predpisujúcim liek a pacientom.

### **Čo sa stalo počas preskúmania?**

Výbor CHMP počas preskúmania opätovne preveril údaje, ktoré mal k dispozícii, pričom zohľadnil rôzne formy liekov obsahujúcich dextropropoxyfén. Do úvahy vzal i stanoviská prijaté od patientských organizácií.

### **Aké boli závery výboru CHMP po preskúmaní?**

Výbor po preskúmaní potvrdil, že prínos neparenterálnych foriem liekov obsahujúcich dextropropoxyfén neprevyšuje ich riziká a odporučil ich stiahnuť.

Výbor CHMP poznamenal, že bezpečnosť parenterálnej formy nebola spochybnená až takým zásadným spôsobom, pretože tieto lieky sa podávajú výhradne v nemocničnom prostredí, kde je riziko predávkovania menšie. Údaje o účinnosti týchto liekov však boli nedostatočné. Výbor CHMP preto odporučil, aby sa dočasne zrušili povolenia na uvedenie na trh pre parenterálnu formu liekov

obsahujúcich dextropropoxyfén, kým nebudú dostupné ďalšie údaje s dôkazmi, že prínos prevyšuje riziká.

#### **Aké sú odporúčania pre pacientov?**

- Pacienti, ktorí v súčasnosti užívajú lieky obsahujúce dextropropoxyfén, by sa pri ďalšom hodnotení svojej liečby mali poradiť s lekárom,
- Pacientom, ktorí majú v domácnosti akékoľvek lieky obsahujúce dextropropoxyfén a už ich neužívajú, sa odporúča, aby ich odovzdali lekárnikovi na bezpečnú likvidáciu.

#### **Aké sú odporúčania pre lekárov predpisujúcich liek?**

- Lekári predpisujúci liek by mali v súlade s vnútroštátnymi odporúčaniami dôkladne zvážiť najlepšiu alternatívnu liečbu pre pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú lieky obsahujúce dextropropoxyfén,
- Lekári predpisujúci liek by mali zohľadniť situáciu, že dostupnosť liekov obsahujúcich dextropropoxyfén sa zníži, pretože tieto lieky sa sťahujú podľa vnútroštátnych časových harmonogramov. Zatiaľ sa odporúča, aby lieky obsahujúce dextropropoxyfén nezačali užívať noví pacienti.

Európska komisia vydala rozhodnutie dňa 14. júna 2010.