

Frågor och svar om återkallandet av godkännandena för försäljning för läkemedel innehållande dextropropoxifen

Den 25 juni 2009 slutförde Europeiska läkemedelsmyndigheten en granskning av säkerheten och effekten hos läkemedel innehållande dextropropoxifen. Kommittén för humanläkemedel (CHMP) drog slutsatsen att nyttan med dextropropoxifen inte uppväger riskerna och rekommenderade att samtliga godkännanden för försäljning för dextropropoxifeninnehållande läkemedel skulle återkallas i hela Europeiska unionen (EU).

På begäran av innehavarna av godkännandena för försäljning omprövade CHMP sitt yttrande. Den 21 oktober 2009 bekräftade kommittén sin ursprungliga rekommendation att godkännandena för försäljning för de icke-parenterala beredningarna (tabletter, kapslar och suppositorier) av dextropropoxifeninnehållande läkemedel skulle återkallas. För den parenterala formen (injektionsvätska) rekommenderade CHMP däremot att godkännandena för försäljning tillfälligt skulle upphävas i avvaktan på ytterligare uppgifter.

Kommittén rekommenderade att återkallande och upphävande skulle ske successivt i enlighet med nationella rekommendationer.

Granskningen genomfördes i enlighet med ett hänskjutande enligt artikel 31 ⁽¹⁾.

Vad är dextropropoxifen?

Dextropropoxifen är ett smärtstillande medel som används för behandling av tillfällig och långvarig (kronisk) smärta. Det är en svag opioid (opioider är läkemedel som är besläktade med morfin) som lindrar smärta genom att verka på receptorer i hjärnan och ryggmärgen. Det har funnits som receptbelagt läkemedel i omkring 40 år, både ensamt och i kombinationspreparat, som tabletter, kapslar, suppositorier och injektionsvätska.

Läkemedel som enbart innehåller dextropropoxifen är godkända i 10 medlemsstater (Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Italien, Luxemburg, Nederländerna, Spanien och Sverige). Läkemedel som innehåller dextropropoxifen i kombination med paracetamol (ibland koffein) är godkända i sex medlemsstater (Belgien, Cypern, Frankrike, Luxemburg, Malta och Portugal) samt i Norge.

Varför har dextropropoxifen granskats?

Man har under flera år hyst betänkligheter kring risken för överdosering med dödlig utgång, såväl avsiktligt som oavsiktligt, för patienter som tar läkemedel som innehåller dextropropoxifen och paracetamol. Flera medlemsstater har därför genomfört säkerhetsgranskningar av denna läkemedelskombination. Dessa har dock lett till skilda slutsatser. I Storbritannien och Sverige drogs godkännandena för försäljning för dessa läkemedel in 2005.

I november 2007 bad Europeiska kommissionen CHMP att genomföra en fullständig utvärdering av nytta-/riskförhållandet för kombinationspreparat som innehåller dextropropoxifen och paracetamol, och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas inom EU. Eftersom kommittén också hyste betänkligheter rörande säkerheten hos läkemedel som innehåller enbart dextropropoxifen utökades

⁽¹⁾ Artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, hänskjutande med hänvisning till gemenskapens intressen.

utvärderingen i mars 2009, efter överenskommelse med kommissionen, till att omfatta alla läkemedel som innehåller dextropropoxifen, ensamt eller i kombinationspreparat.

Vilka data har CHMP granskat?

CHMP granskade inledningsvis data från de företag som marknadsför dextropropoxifeninnehållande läkemedel, med information om effekt och säkerhet hos företagens läkemedel. Kommittén granskade också data från den publicerade litteraturen, bland annat analyser som jämför resultat från olika studier (metaanalyser) avseende lindring av tillfällig smärta.

Med tanke på skillnaderna mellan medlemsstaterna när det gäller antalet rapporterade överdoser med dödlig utgång sökte kommittén också uppgifter från andra källor i medlemsstaterna, t.ex. fallrapporter om dödliga överdoser, data från giftcentraler, data från coroners (som utreder orsaken till dödsfall), sjukhusstatistik, nationell mortalitetsstatistik och toxikologidata från kriminaltekniska laboratorier, från såväl publicerad som ej publicerad forskning.

CHMP konstaterade att data från fallrapporter av överdoser med dödlig utgång och från nationella giftcentraler underskattar antalet dödsfall på grund av överdosering med dextropropoxifeninnehållande läkemedel. Hela omfattningen av riskerna med dextropropoxifeninnehållande läkemedel blir inte tydlig förrän man beaktar alla kriminaltekniska data samt nationell mortalitetsstatistik, även toxikologiska data.

Vilka slutsatser drog CHMP efter den inledande granskningen?

CHMP drog slutsatsen att tillgängliga data visade att dextropropoxifeninnehållande läkemedel var svaga smärtstillande medel, med enbart begränsad smärtlindrande effekt. Tillgängliga uppgifter tyder på att kombinationen dextropropoxifen och paracetamol inte har större effekt än enbart paracetamol, eller ibuprofen, för behandling av tillfällig smärta. Kommittén konstaterade att det inte finns några belegg för att dextropropoxifen och paracetamol är effektivare än andra smärtstillande medel vid kronisk smärta.

När det gäller säkerheten var kommitténs främsta betänklighet dextropropoxifens snäva terapeutiska index. Det innebär att skillnaden mellan den dos som krävs för att behandla patienten och den dos som kan skada patienten är liten. Det är lätt att ta för mycket dextropropoxifen och riskera en dödlig överdos eftersom dextropropoxifen snabbt kan bli dödligt. De data som kommittén utvärderade visade att många fall av överdosering med dödlig utgång var oavsiktliga. Inte sällan hade patienterna tagit läkemedel som skrivits ut till någon annan.

CHMP drog också slutsatsen att data från flera medlemsstater, särskilt data från kriminaltekniska laboratorier och nationell mortalitetsstatistik, visade att ett betydande antal dödsfall hade samband med överdosering av dextropropoxifen. De åtgärder som föreslagits för att minska risken, t.ex. flera varningar och restriktioner eller begränsning av förpackningsstorleken, ansågs inte tillräckliga för att skydda folkhälsan.

Utifrån utvärderingen av tillgängliga data och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén drog CHMP slutsatsen att nyttan med alla läkemedel som innehåller dextropropoxifen, ensamt eller i kombinationspreparat, inte uppväger riskerna. Kommittén rekommenderade därför att godkännandena för försäljning för dessa läkemedel skulle återkallas inom EU.

Kommittén insåg vikten av att patienter även fortsättningsvis får adekvat smärtlindring, och att det är nödvändigt att låta dem som i nuläget tar dextropropoxifeninnehållande läkemedel övergå till alternativa behandlingar. Kommittén rekommenderade att återkallandet av läkemedlen från marknaden ska ske successivt för att ge förskrivarna tillräckligt med tid att besluta om lämplig behandling för varje enskild patient. Varje medlemsstat ansvarar för tidsramen för återkallandet och för att bedöma behovet av andra åtgärder, t.ex. rekommendationer till förskrivare och patienter om säker och effektiv smärtlindring.

Vad hände under omprövningen?

Under omprövningen gick CHMP återigen igenom de data man tidigare hade erhållit och beaktade då de olika formerna av dextropropoxifeninnehållande läkemedel. CHMP beaktade också de åsikter som inkommit från patientorganisationer.

Vilka slutsatser drog CHMP efter omprövningen?

Efter omprövningen bekräftade kommittén att nyttan med de icke-parenterala beredningarna av dextropropoxifeninnehållande läkemedel inte uppväger riskerna och rekommenderade att dessa skulle återkallas.

CHMP noterade att säkerheten var ett mindre problem med den parenterala formen, eftersom dessa läkemedel endast ges på sjukhus där risken för överdosering är mindre. Det fanns dock inte tillräckliga data om läkemedlens effekt. CHMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning för den parenterala formen av dextropropoxifeninnehållande läkemedel tillfälligt skulle upphävas tills ytterligare data framkommit som visar att nyttan överväger riskerna.

Vilka rekommendationer ges till patienterna?

- Patienter som för tillfället tar dextropropoxifeninnehållande läkemedel bör tala med sin läkare vid nästa besök för att gå igenom behandlingen.
- Patienter som har dextropropoxifeninnehållande läkemedel som de inte längre använder rekommenderas att lämna in dem på apoteket för säker avfallshantering.

Vilka rekommendationer ges till förskrivarna?

- Förskrivarna ska noggrant överväga de bästa alternativa behandlingarna för patienter som för tillfället tar dextropropoxifeninnehållande läkemedel, i enlighet med nationella rekommendationer.
- Förskrivarna ska vara medvetna om att tillgången på dextropropoxifeninnehållande läkemedel kommer att minska när återkallandet sker enligt de nationella tidsramarna. Under tiden är rekommendationen att inga nya patienter ska inleda behandling med dextropropoxifeninnehållande läkemedel.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 14 juni 2010.