

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES  
DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

**Médicaments contenant du dextropropoxyphène avec autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne**

<b><u>Etat membre</u></b>	<b><u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u></b>	<b><u>Nom de fantaisie</u></b>	<b><u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u></b>	<b><u>Forme Pharmaceutique</u></b>	<b><u>Voie d'administration</u></b>
Grèce	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Solution injectable	Voie intramusculaire, Voie intraveineuse
Grèce	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Solution injectable	Voie intramusculaire, Voie intraveineuse

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU DEXTROPROPOXYPHÈNE (voir annexe I)

Les médicaments contenant du dextropropoxyphène (comme composant unique ou associé au paracétamol ou à paracétamol/caféine) sont utilisés pour le traitement symptomatique de la douleur et sont actuellement autorisés dans plusieurs États membres. Les indications autorisées varient considérablement d'un État membre à l'autre, allant de «douleur modérée à sévère» à «douleur légère à modérée» et «douleurs aiguës et chroniques d'origines diverses».

Sur la base des éléments de preuve de la nocivité, issus de rapports relatifs à une surdose fatale, d'examen divergents de la sécurité et de mesures réglementaires adoptées antérieurement dans plusieurs États membres, la Commission européenne a formé une saisine au titre de l'article 31, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour traiter ce problème de santé publique concernant les médicaments contenant du dextropropoxyphène et du paracétamol, et elle a dès lors saisi le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de cette question, le 30 novembre 2007.

Après examen des principales inquiétudes du CHMP concernant la toxicité du dextropropoxyphène, compte tenu de son index thérapeutique étroit et de ses effets indésirables sur le système cardiorespiratoire, ainsi que du manque d'informations sur l'utilisation de médicaments contenant du dextropropoxyphène comme composant unique, la Commission européenne a accepté le 31 mars 2009 l'extension du champ d'application de la saisine pour y inclure également les médicaments autorisés ne contenant que du dextropropoxyphène.

Pour répondre aux inquiétudes susmentionnées, le CHMP a examiné les données soumises par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, ainsi que les données disponibles dans les États membres sur les empoisonnements par médicament impliquant le dextropropoxyphène et les enquêtes relatives à des décès suspects dans leur pays.

#### **Efficacité**

Les données disponibles sur l'efficacité sont limitées en raison de défauts méthodologiques, tels que l'absence de calcul de la taille de l'échantillon dans la majorité des études en double aveugle menées sur la douleur aiguë et le manque de données sur l'efficacité à long terme étayant l'utilisation de l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol en traitement prolongé.

Bien que les méta-analyses disponibles incluent pour la plupart des études à dose unique, ces données apportent également des éléments plus détaillés sur l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Pour une dose unique de dextropropoxyphène de 65 mg en cas de douleurs postopératoires, le nombre nécessaire pour traiter (NNT) permettant d'atteindre un soulagement des douleurs d'au moins 50 % était de 7,7 (intervalle de confiance à 95 % : 4,6 à 22), par comparaison avec le placebo sur une durée de 4 à 6 heures. Cela signifie qu'un patient sur huit souffrant de douleurs d'intensité modérée à sévère ressentirait un soulagement d'au moins 50 % de ses douleurs sous dextropropoxyphène 65 mg, ce qui ne serait pas le cas sous placebo. Pour la dose équivalente de dextropropoxyphène associée à 650 mg de paracétamol, le NNT était de 4,4 (3,5 à 5,6), par comparaison avec le placebo, indiquant une efficacité supérieure.

Pour la douleur aiguë, l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol s'est avérée présenter un effet analgésique efficace, ce à quoi l'on pouvait s'attendre, le paracétamol seul étant un analgésique efficace. Cependant, il n'est pas clairement prouvé dans les essais cliniques que l'association dextropropoxyphène/paracétamol soit d'une efficacité supérieure à celle des doses thérapeutiques normales de paracétamol seul, les essais suggérant une supériorité par rapport au paracétamol seul ayant porté sur une utilisation de doses sub-thérapeutiques de paracétamol. L'ibuprofène s'est également avéré d'une efficacité supérieure, en dose unique, dans la lutte contre les douleurs post-opératoires sévères, le tramadol étant d'une efficacité équivalente dans ce contexte.

Pour la douleur chronique, il a été montré que d'autres associations de paracétamol et d'un opioïde (telle qu'une association à dose fixe de paracétamol et de phosphate de codéine) ou une association d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'un opioïde autre que le dextropropoxyphène sont d'une efficacité au moins équivalente à celle de l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol.

## **Sécurité**

Le profil de sécurité global des médicaments contenant du dextropropoxyphène est basé sur une grande expérience post-commercialisation (de plus de 40 ans).

Les réactions indésirables à issue fatale les plus fréquemment signalées concernaient des affections hépatobiliaires, des affections cutanées, des troubles généraux, des affections hématologiques et du système lymphatique, des affections du système nerveux, des affections gastro-intestinales et des affections cardiaques.

Cependant, le problème de sécurité majeur avec le dextropropoxyphène réside dans le fait qu'il présente un index thérapeutique très étroit dans des conditions normales d'utilisation: après une surdose apparaissent très rapidement des arythmies cardiaques (non réversibles par action de la naloxone) et des effets indésirables caractéristiques des opioïdes (tels que dépression respiratoire), qui sont souvent fatals; il existe des éléments indiquant que le taux de fatalité des cas est supérieur à celui des antidépresseurs tricycliques, par exemple.

L'index thérapeutique étroit implique qu'une surdose accidentelle est réellement possible dans les conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients prenant certaines médications concomitantes ou en cas d'association avec de l'alcool même en petite quantité.

Étant donné que les examens du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène ont été réalisés au Royaume-Uni, en Suède, en France et en Irlande en 2005, à la suite desquels le médicament associé à dose fixe (paracétamol + dextropropoxyphène) a été retiré du marché au Royaume-Uni, en Suède et en Irlande, un volume considérable de nouvelles informations importantes relatives à la sécurité est devenu disponible.

En particulier, des données de mortalité plus complètes à l'échelon national provenant de France, notamment des résultats de toxicologie médico-légale, ont apporté la preuve d'un nombre de décès associé à l'utilisation de médicaments contenant du dextropropoxyphène considérablement plus élevé que celui estimé auparavant.

De même, en Irlande, des analyses de données complémentaires, réalisées en 2009 par l'unité de recherche sur l'alcool et les drogues du centre de recherche sur la santé, ont révélé un important sous-estimation du nombre de décès associés à l'utilisation de médicaments contenant du dextropropoxyphène, indiquant des taux de fatalité quinze fois plus élevés que les chiffres rapportés précédemment.

Des recherches menées au Royaume-Uni ont aussi démontré les bénéfices du retrait du dextropropoxyphène du marché - la preuve manifeste d'une baisse du nombre de décès associés au dextropropoxyphène ayant été apportée, sans toutefois qu'augmente la mortalité par empoisonnement par d'autres analgésiques.

Après examen de toutes les données disponibles, le CHMP a estimé que les différents chiffres issus des sources de données (rapports spontanés, centres médico-légaux et antipoison, statistiques nationales de mortalité) montraient globalement un nombre important de décès dans lesquels le dextropropoxyphène est présent à des niveaux toxiques.

Se fondant sur les sources de données disponibles, le CHMP était d'avis que les rapports spontanés sous-estimaient fortement le nombre de décès signalés associés au dextropropoxyphène. Le CHMP a également considéré que les données recueillies auprès des centres antipoison nationaux présentent certaines limitations dans cette situation, car le dextropropoxyphène peut entraîner la mort très rapidement. (en moins d'une heure); si un patient décède avant d'atteindre une structure de soins, il est peu probable que le centre antipoison soit contacté. De ce fait, les données les plus fiables proviennent des analyses médico-légales et des statistiques nationales de mortalité et l'examen complet des surdoses fatales associées au dextropropoxyphène (seul ou avec l'association paracétamol/caféine) a confirmé la principale inquiétude concernant la toxicité fatale, dans des conditions normales d'utilisation, des médicaments contenant du dextropropoxyphène en raison de leur index thérapeutique étroit.

La disponibilité d'une formulation parentérale pourrait être considérée comme offrant une option thérapeutique supplémentaire, puisqu'elle réduirait sans doute le risque de surdose accidentelle (chez le patient qui en prend plus en raison d'un manque d'efficacité) et de surdose intentionnelle (en fonction de l'endroit où sont conservées les réserves). Toutefois, le CHMP a estimé que les opioïdes par voie parentérale présentent eux-mêmes d'autres risques importants, tels qu'abus/dépendance et détournement, qui suscitent également de grandes inquiétudes.

### **Mesures de minimisation des risques**

Les mesures de minimisation des risques proposées par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché comprenaient une restriction de l'utilisation du produit (à savoir des modifications dans le RCP visant à restreindre la population; la réduction de la taille des conditionnements), une modification de la posologie (p. ex. la réduction de la posologie dans la population des personnes âgées) et l'ajout de mises en garde de sécurité supplémentaires (p. ex. relatives à l'utilisation concomitante d'alcool, à la dépendance et à la tolérance, à l'association avec d'autres analgésiques à action centrale et au surdosage chez les enfants).

Cependant, il n'a aucunement été tenu compte du besoin de données nationales de mortalité et en particulier de données de pathologie médico-légale pour s'assurer que toutes les mesures de minimisation des risques fonctionnent: il n'est pas possible d'utiliser des données recueillies lors de collectes de routine (spontanées) pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques, en raison de l'importante sous-estimation d'événements indésirables même graves, y compris des décès. De plus, dans certains États membres, il a été à la fois difficile et très long de collationner les données pertinentes aux fins de la saisine au titre de l'article 31 et il serait peu pratique et, à moyen terme, infaisable de surveiller l'efficacité des actions de minimisation des risques dans ces pays.

Mis à part les mises en garde renforcées, et les contre-indications plus larges, proposées par plusieurs titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les autres propositions de modifications dans le RCP et les notices (par exemple en ce qui concerne l'indication) reflétaient les modifications existantes dans l'ensemble de l'Europe et manquaient souvent de cohérence interne.

## Rapport bénéfice/risque

Les données disponibles ne révélaient qu'une efficacité limitée des médicaments contenant du dextropropoxyphène dans le traitement symptomatique de la douleur. Alors que certains patients considèrent que ces médicaments sont efficaces contre la douleur, les résultats d'essais cliniques n'apportent aucune preuve d'une efficacité supérieure du dextropropoxyphène seul ou en association avec le paracétamol, lorsqu'il est comparé aux doses thérapeutiques normales d'analgésiques simples. De plus, le manque de données relatives à l'efficacité à long terme n'a pas permis de dégager des conclusions définitives quant à l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène utilisés en traitement de longue durée.

Bien que des rapports spontanés aient suggéré que le signal de sécurité concernant la surdose n'était pas significatif, d'autres données plus complètes, émanant en particulier de centres médico-légaux et des statistiques nationales de mortalité, ont confirmé que le risque de surdose accidentelle fatale dans des conditions normales d'utilisation associé aux médicaments contenant du dextropropoxyphène pose un problème majeur, principalement en raison de leur index thérapeutique étroit et d'un taux élevé de fatalité des cas. Les différents chiffres fournis par les sources de données disponibles (rapports spontanés, centres médico-légaux et antipoison, statistiques nationales de mortalité) montraient un nombre global important de décès dans lesquels le dextropropoxyphène était présent à des niveaux toxiques. Une proportion importante des surdoses fatales sont accidentelles (se produisent dans des conditions normales d'utilisation, dans l'indication autorisée de douleur) et ces cas à eux seuls ont un impact important sur la santé publique.

Étant donné le contexte complexe dans lequel sont survenus des cas de surdose fatale dans des conditions normales d'utilisation, l'index thérapeutique étroit et la possibilité de mort rapide, le CHMP était d'avis que les actions proposées ci-dessus pour minimiser les risques, consistant à restreindre l'indication, réduire la taille des conditionnements et/ou introduire des mises en garde de sécurité et des contre-indications supplémentaires (notamment celles au-delà des informations sur le produit) ne permettraient pas d'abaisser les risques à un niveau acceptable.

Bien qu'une formulation parentérale du dextropropoxyphène puisse être considérée comme offrant une option thérapeutique supplémentaire, les opioïdes par voie parentérale présentent eux-mêmes d'autres risques importants, tels qu'abus/dépendance et détournement, qui s'avéreraient difficiles à justifier dans ces circonstances, étant donné le manque de preuves de leur efficacité.

Se fondant sur l'efficacité limitée et le risque important de surdose fatale (en particulier de surdose accidentelle), le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène était négatif. En conséquence, le CHMP a recommandé le retrait de toutes les autorisations de mises sur le marché de médicaments contenant du dextropropoxyphène.

Un groupe de titulaires d'autorisations de mise sur le marché n'était pas d'accord avec l'avis recommandant le retrait des autorisations de mise sur le marché et a demandé un nouvel examen de l'avis.

Ayant passé en revue les motifs détaillés de réexamen que le groupe de titulaires d'autorisations de mise sur le marché a fournis par écrit et par explication orale, le CHMP a estimé que la conception de l'étude clinique proposée visant à démontrer que l'association dextropropoxyphène/paracétamol est d'une efficacité supérieure au paracétamol seul présentait des défauts et même une étude bien conçue ne modifierait pas le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène étant donné leur index thérapeutique étroit.

En conséquence, le CHMP a conclu à la majorité que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène est négatif et que son avis du 25 juin 2009 ne devait pas être révisé pour les médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie orale/rectale. Il a recommandé que le retrait des autorisations de mise sur le marché intervienne dans les 15 mois à compter de la décision de la Commission, afin de permettre aux patients de passer à d'autres médicaments plus sûrs, étant donné la large utilisation clinique de médicaments contenant du dextropropoxyphène et l'exposition importante de patients dans certains États membres.

Même s'il y a un risque de surdose fatale, le CHMP a estimé que ce risque est limité pour les médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale, étant donné que l'administration se fait dans un contexte hospitalier (administration par des professionnels de la santé) et que la prescription de ces médicaments relève d'une classification en tant que narcotiques (dans les États membres où les produits sont autorisés), de même qu'il n'existe pas suffisamment de preuves de surdoses fatales, notamment de surdoses accidentelles. Cependant, le CHMP a également pris en compte l'index thérapeutique étroit bien établi, ainsi que d'autres risques connus liés à l'utilisation d'opioïdes par voie parentérale et potentiellement associés à l'utilisation de dextropropoxyphène par voie parentérale, tels que le risque d'abus et de dépendance, et étant donné que l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale n'a pas été établie, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments était négatif et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché, à mettre en œuvre dans les 15 mois à compter de la décision de la Commission, afin de permettre aux professionnels de la santé de préparer le passage éventuel à l'utilisation d'autres médicaments. Pour que la suspension puisse être levée, il faudrait que les titulaires des autorisations de mise sur le marché apportent la preuve qu'il existe une population de patients pour laquelle le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale est positif.

## MOTIFS DE LA SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que

- le comité a examiné la saisine effectuée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du dextropropoxyphène;
- le comité a évalué les motifs de réexamen soumis par un groupe de titulaires d'autorisations de mise sur le marché le 15 juillet 2009, les informations fournies par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché lors d'une explication orale le 20 octobre 2009 et la discussion scientifique tenue en son sein;
- le comité a estimé que l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale n'a pas été établie;
- le comité a examiné le risque de surdose fatale avec le dextropropoxyphène. Il a noté que ce risque est limité pour les médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale, étant donné que l'administration se fait dans un contexte hospitalier (administration par des professionnels de la santé) et que la prescription de ces médicaments relève d'une classification en tant que narcotiques (dans les États membres où les produits sont autorisés). Cependant, le CHMP a pris note de l'index thérapeutique étroit des médicaments contenant du dextropropoxyphène. De plus, le CHMP a pris en considération d'autres risques connus liés à l'utilisation d'opioïdes par voie parentérale, tels que le risque d'abus et de dépendance;
- le comité a conclu que les risques associés à l'utilisation des médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale dans le traitement de la douleur symptomatique sont supérieurs au bénéfice potentiel, dans la mesure où l'efficacité n'a pas été démontrée.

Le CHMP, ayant examiné la question telle que présentée dans le rapport de l'évaluation de la saisine jointe en annexe, a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments à administration par voie parentale mentionnés à l'annexe I, à mettre en œuvre dans les 15 mois à compter de la décision de la Commission, pour permettre aux professionnels de la santé de préparer le passage éventuel à l'utilisation d'autres médicaments. Pour que la suspension puisse être levée, il faudrait que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché apportent la preuve qu'il existe une population de patients pour laquelle le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène à administration par voie parentérale est positif.

**ANNEXE III**  
**CONDITIONS RELATIVES À L'ANNULATION DE LA SUSPENSION**

Pour que la suspension soit levée, il faudrait que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché fournissent aux autorités nationales compétentes les éléments suivants:

- la preuve de l'existence d'une population de patients pour laquelle le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène administrés par voie parentérale est positif.