

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Chipre	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Chipre	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Chipre	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Chipre	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Supositorio	Vía rectal
Francia	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Actavis France Centre d’Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Actavis France Centre d’Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Zydus France 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures Parc d’Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	Dextropropoxyphene Paracetamol Zydus	30 mg/400 mg	Cápsula dura	Vía oral
Francia	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Ranbaxy Pharmacie Generiques 1115 Quai de Dion Bouton Immeuble Avant Seine 92816 Puteaux Cédex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Rpg	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	TEVA Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Teva	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Zydus France 25, rue des Peupliers ZAC Les Hautes Pâtures Parc d'Activités des Peupliers 92000 Nanterre France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Zydus	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Vía oral
Luxemburgo	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Cápsula	Vía oral
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Vía oral
Noruega	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Comprimido	Vía oral
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Comprimido recubierto	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Cápsula dura	Vía oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Film-coated tablets	Vía oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK- 4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral
Dinamarca	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Cápsula dura	Vía oral
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Francia	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Comprimido	Vía oral

Medicamentos que contienen dextropropoxifeno con autorización de comercialización en la Unión Europea

<u>Países Miembros</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis/dextropropoxifeno/paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Cápsula dura	Vía oral
Luxemburgo	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Cápsula de liberación prolongada	Vía oral
Países Bajos	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronal	150 mg	Cápsula de liberación modificada	Vía oral
España	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Cápsula dura de liberación prolongada	Vía oral
Suecia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Cápsula dura	Vía oral
Suecia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Comprimido	Vía oral
Suecia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Comprimido	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA RETIRADA DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS A BASE DE DEXTROPROPOXIFENO (véase Anexo I)

Los medicamentos a base de dextropropoxifeno (como compuesto único o en combinación con paracetamol o paracetamol/cafeína) se utilizan en el tratamiento sintomático del dolor y en la actualidad están autorizados en varios Estados miembros. Las indicaciones autorizadas varían considerablemente de un Estado a otro, entre «dolor moderado o intenso», «dolor leve o moderado» y «dolores agudos y crónicos de diferentes orígenes».

Basándose en la evidencia de daños obtenida en informes sobre sobredosis mortales, en las revisiones divergentes de los datos de seguridad y en las medidas reguladoras adoptadas en varios Estados miembros, la Comisión Europea inició un arbitraje en virtud de lo dispuesto en el artículo 31, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para abordar esta cuestión de salud pública en relación con los medicamentos a base de dextropropoxifeno y paracetamol, y por lo tanto remitió la cuestión al CHMP el 30 de noviembre de 2007.

Consideradas las principales reservas del CHMP acerca de la toxicidad del dextropropoxifeno, dados su estrecho índice terapéutico y sus efectos adversos sobre el sistema cardiorrespiratorio así como la falta de información relativa al uso de los medicamentos con dextropropoxifeno como componente único, la Comisión Europea acordó el 31 de marzo de 2009 ampliar el alcance de la consulta e incluir en ella también los medicamentos autorizados compuestos exclusivamente a base de dextropropoxifeno.

El CHMP examinó los datos presentados por los titulares de la autorización de comercialización en respuesta a las cuestiones anteriores así como la información disponible de los Estados miembros acerca de la intoxicación causada por medicamentos a base de dextropropoxifeno y la investigación de muertes sospechosas en sus países.

Eficacia

Los datos disponibles relativos a la eficacia son limitados en razón de problemas metodológicos como la falta de un cálculo del tamaño de la muestra en la mayoría de los estados dobles a ciegas sobre el dolor agudo y la falta de información sobre la eficacia a largo plazo que avalen el uso de la combinación fija de dextropropoxifeno y paracetamol como tratamiento prolongado.

Aunque los metaanálisis disponibles consistieron sobre todo en estudios monodosis, estos datos también ofrecieron información adicional sobre la eficacia de los medicamentos a base de dextropropoxifeno. Con una dosis única de 65 mg de dextropropoxifeno para el dolor posoperatorio, el número de pacientes necesario tratar para obtener un beneficio de al menos un alivio del dolor del 50 % fue de 7,7 (intervalo de confianza de un 95 %: de 4,6 a 22) en comparación con un placebo durante 4-6 horas. Esto significa que uno de cada ocho pacientes con dolor de intensidad moderada a severa experimentaría al menos un alivio del dolor del 50 % con 65 mg de dextropropoxifeno, que no habrían obtenido con un placebo. Con la dosis equivalente de dextropropoxifeno con paracetamol de 650 mg., el número de pacientes necesario fue de 4,4 (3,5 a 5,6) en comparación con el placebo, lo que sugiere una eficacia superior.

En el dolor agudo, la combinación fija de dextropropoxifeno y paracetamol pareció ser un analgésico efectivo, algo esperado dado que el paracetamol por si solo es un analgésico eficaz. No obstante, los ensayos clínicos no ofrecen una prueba clara de la superior eficacia de la combinación de dextropropoxifeno y paracetamol en comparación con las dosis terapéuticas normales de paracetamol solo,

y los ensayos que han sugerido la superioridad al paracetamol en exclusiva han utilizado dosis subterapéuticas de paracetamol. También el ibuprofeno ha probado ser más eficaz, en monodosis, en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo; y el tramadol resultó ser igualmente eficaz al respecto.

En cuanto al dolor crónico, se ha demostrado que otras combinaciones de paracetamol y de un opiáceo (como la combinación de dosis fija de paracetamol y fosfato de codeína) o una combinación de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un opiáceo distinto al dextropropoxifeno son al menos tan eficaces como la combinación fija de dextropropoxifeno y paracetamol.

Seguridad

El perfil de seguridad global de los medicamentos a base de dextropropoxifeno se basa en una amplia experiencia post-comercialización (más de 40 años).

Las reacciones adversas que más frecuentemente tuvieron un desenlace mortal fueron los trastornos hepato biliares, trastornos cutáneos, trastornos generales, trastornos hemáticos y linfáticos, trastornos del sistema nervioso, trastornos gastrointestinales y trastornos cardíacos.

Sin embargo, el principal problema de seguridad con dextropropoxifeno es que tiene un margen terapéutico muy estrecho en condiciones de uso normales: cuando se produce una sobredosis, aparecen rápidamente arritmias cardíacas (que no pueden revertirse con naloxona) y efectos secundarios de los opiáceos (como depresión respiratoria) que a menudo son mortales; hay indicios de que la tasa de letalidad es mayor que la observada, por ejemplo, con los antidepresivos tricíclicos.

El estrecho margen terapéutico significa que la sobredosis accidental es una posibilidad real en las condiciones de uso normales, sobre todo en los pacientes que reciben determinados medicamentos concomitantes o cuando el medicamento se combina con alcohol, aunque sea en pequeñas cantidades.

Desde que se realizaron las evaluaciones de la relación beneficio-riesgo de los productos a base de dextropropoxifeno en el Reino Unido, Suecia, Francia e Irlanda en 2005 —tras las cuales se retiró del mercado el producto de combinación de dosis fija (paracetamol + dextropropoxifeno) en el Reino Unido, Suecia e Irlanda— se ha obtenido una gran e importante cantidad de nueva información sobre seguridad .

En concreto, los datos nacionales sobre mortalidad más exhaustivos proporcionados por Francia, especialmente resultados de toxicología forense, aportaron pruebas de que el número de muertes asociadas con el uso de productos a base de dextropropoxifeno era significativamente mayor de lo que se había calculado previamente.

Sucedio algo parecido en Irlanda, ya que el análisis realizado en 2009 de los datos adicionales proporcionados por la Unidad de Investigación sobre Alcohol y Drogas del Comité de Investigación Sanitaria reveló una importante infranotificación de muertes relacionadas con los productos a base de dextropropoxifeno, lo que indicaba que las tasas de letalidad eran quince veces mayores que las notificadas hasta entonces.

Asimismo, las investigaciones del Reino Unido demostraron los beneficios que supuso la retirada de dextropropoxifeno del mercado, es decir, claras evidencias de un descenso del número de muertes asociadas con el dextropropoxifeno, pero sin que aumentara la mortalidad debida a la intoxicación por otros analgésicos de uso habitual.

Después de examinar todos los datos disponibles, el CHMP consideró que las diferentes cifras proporcionadas por las fuentes de datos (informes espontáneos, forenses y de los centros de toxicología,

las estadísticas nacionales de mortalidad) mostraron en general un número significativo de muertes en las que el dextropropoxifeno está presente en concentraciones tóxicas.

Sobre la base de las fuentes de información disponibles, el CHMP considera que las notificaciones espontáneas subestimaban significativamente el número de muertes asociadas al dextropropoxifeno. El CHMP también consideró que los datos obtenidos por los centros nacionales de toxicología tienen limitaciones en esta situación pues el dextropropoxifeno puede causar la muerte muy rápidamente (en menos de una hora); si el paciente muere antes de ser objeto de atención médica, es poco probable que se establezca contacto con el centro de toxicología. Por esta razón, los datos más fiables provienen de análisis forenses y de las estadísticas nacionales de mortalidad, y la revisión completa de la sobredosis mortal asociada al dextropropoxifeno (solo y en combinación con paracetamol / cafeína) justifica la gran preocupación por la toxicidad letal de los productos a base de dextropropoxifeno en condiciones de uso normales debido a su estrecho índice terapéutico.

Medidas de minimización de riesgo

Las medidas de minimización de riesgo propuestas por los titulares de la autorización de comercialización fueron la restricción del uso del producto (es decir, modificaciones del RCP para limitar la población; reducción del tamaño del envase), la modificación de la posología (p. ej., reducción de la posología en la población anciana) y la adición de nuevas advertencias de seguridad (p. ej., uso concomitante con alcohol, dependencia y tolerancia, combinación con otros analgésicos de acción central y sobredosis en los niños).

Sin embargo, no se tuvo en cuenta la necesidad de disponer de datos nacionales sobre mortalidad, concretamente de datos de anatomía patológica forense, para garantizar el funcionamiento de las medidas de minimización de riesgo: no es posible utilizar los datos obtenidos de forma rutinaria (mediante notificación espontánea) para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgo, dada la importante infranotificación de acontecimientos adversos graves, incluidos casos de muerte. Además, en algunos Estados miembros el cotejo de los datos importantes con los fines del arbitraje iniciado de conformidad con el artículo 31 ha sido un proceso complicado que ha requerido mucho tiempo, y resultaría poco práctico y, a medio plazo, inviable vigilar la eficacia de las actividades de minimización de riesgo en estos países.

Aparte de las advertencias más estrictas y de las contraindicaciones más amplias, propuestas por diversos TAC, las otras propuestas para la modificación de los RCP y los prospectos —por ejemplo, en relación con las indicaciones— reflejaron las variaciones existentes en Europa y a menudo no fueron uniformes internamente: por ejemplo, la propuesta de contraindicar explícitamente el dolor crónico, teniendo en cuenta que el RCP también contiene instrucciones en relación con la renovación de las recetas «que no debe superar los tres meses».

Es improbable que otra de las posibles medidas de minimización de riesgo, la reducción del tamaño del envase (p. ej., sólo 10 comprimidos), tenga algún beneficio significativo en la minimización del riesgo, ya que la dosis letal (especialmente cuando se toma con alcohol) es inferior a 10 comprimidos. Por otra parte, no es probable que un tamaño del envase más pequeño reduzca la acumulación del medicamento en las casas, pues los pacientes en tratamiento para el dolor crónico podrían recibir perfectamente de una sola vez una cantidad de medicación suficiente para un mes.

Igualmente, es improbable que las propuestas de limitar los suministros con cada receta a 15 días o un mes de tratamiento como máximo, tras lo cual el médico tendría que evaluar al paciente, tengan algún beneficio en la minimización de riesgo: el paciente seguirá teniendo acceso a una cantidad considerable, muy superior a la dosis letal.

Relación beneficio-riesgo

Los datos disponibles muestran sólo una eficacia limitada de los medicamentos a base de dextropropoxifeno en el tratamiento sintomático del dolor. Mientras que algunos pacientes encuentran estos productos útiles para el tratamiento del dolor, los resultados de los ensayos clínicos no ofrecen pruebas sobre la eficacia superior del dextropropoxifeno solo o en combinación con paracetamol, en comparación con las dosis terapéuticas normales de analgésicos simples. Además, la falta de datos sobre la eficacia a largo plazo no permite conclusiones definitivas sobre la eficacia de los medicamentos a base de dextropropoxifeno como tratamiento a largo plazo.

Aunque las notificaciones espontáneas sugieren que la señal de seguridad sobre la sobredosis no era significativa, otros datos más completos, en particular de los centros forenses y las estadísticas nacionales de mortalidad confirman que el riesgo de sobredosis mortal accidental en condiciones de uso normales asociada con los productos a base de dextropropoxifeno es de gran preocupación, principalmente debido a su estrecho margen terapéutico y su elevada letalidad. Las cifras proporcionadas por las diferentes fuentes de datos disponibles (informes espontáneos, forenses y de los centros de toxicología, estadísticas nacionales de mortalidad) mostraron en general un número significativo de muertes en las que el dextropropoxifeno está presente en niveles tóxicos. Una notable proporción de las sobredosis mortales son accidentales —se producen en condiciones de uso normales, en la indicación autorizada del dolor— y existen importantes consecuencias para la salud pública en relación sólo con estos casos.

A la vista del contexto complejo en el que se produjeron los casos de sobredosis mortal en condiciones de uso normales y de su estrecho margen terapéutico y las posibilidades de una muerte rápida, el CHMP considera que las actividades de minimización de riesgo propuestas anteriormente, consistentes en la reducción de las indicaciones, la reducción de los tamaños del envase y / o la introducción de nuevas advertencias de seguridad y contraindicaciones (incluida la información al margen del prospecto) no serían capaces de reducir los riesgos a un nivel aceptable.

Sobre la base de la limitada eficacia y el importante riesgo de sobredosis mortal (especialmente la sobredosis accidental), el CHMP considera que el balance beneficio / riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno es negativo. Por lo tanto, el CHMP recomendó la retirada de todas las autorizaciones de comercialización de medicamentos a base de dextropropoxifeno.

Un grupo de titulares de autorización de comercialización estuvieron en desacuerdo con el dictamen que recomendaba la retirada de las autorizaciones de comercialización y pidieron un nuevo examen de éste.

Tras examinar los motivos detallados de revisión facilitados por escrito y a través de una explicación oral por el grupo de TAC, el CHMP consideró que el diseño del estudio clínico propuesto para demostrar la eficacia superior de la combinación de dextropropoxifeno y paracetamol frente al paracetamol era incorrecto, y que ni siquiera un estudio bien diseñado serviría para cambiar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno a la vista de su estrecho margen terapéutico.

Por lo tanto, el CHMP concluyó por mayoría que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno es negativa y que su dictamen de 25 de junio de 2009 no debería ser revisado en relación con los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía oral / rectal, y recomendó la retirada de las autorizaciones de comercialización dentro de los 15 meses siguientes a la decisión de la Comisión para permitir cambiar a los pacientes a alternativas más seguras, habida cuenta del uso generalizado de los medicamentos a base de dextropropoxifeno y la amplia exposición de los pacientes en algunos Estados miembros.

MOTIVOS DE LA RETIRADA DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Considerando

- que el Comité ha examinado la consulta efectuada conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos a base de dextropropoxifeno;
- que el Comité evaluó los motivos de reexamen presentados por un grupo de TACs el 15 de julio de 2009, la información facilitada por los TACs en una explicación oral el 20 de octubre de 2009 y la discusión científica en el Comité;
- que el Comité consideró que los medicamentos a base de dextropropoxifeno tenían una eficacia limitada en el tratamientos sintomático del dolor;
- que el Comité consideró asimismo que se ha notificado un número significativo de casos de fallecimiento en los que el nivel tóxico de dextropropoxifeno confirma el riesgo de sobredosis letal accidental asociadas a los medicamentos a base de dextropropoxifeno y que preocupa su estrecho índice terapéutico;
- el Comité concluyó, a la vista de la información disponible, que el riesgo de sobredosis mortal accidental asociado al uso de medicamentos a base de dextropropoxifeno en el tratamiento sintomático del dolor, es superior a su limitado beneficio. Además, el Comité consideró que las actividades propuestas para minimizar los riesgos no podían reducir los riesgos hasta un nivel aceptable.

El CHMP, tras examinar la cuestión según se indica en el informe de evaluación de consulta adjunto recomendó la retirada de todas las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para administración por vía oral/rectal recogidos en el Anexo I a lo largo de los 15 meses siguientes a la decisión de la Comisión para cambiar el tratamiento de los pacientes a alternativas más seguras, habida cuenta del amplio uso clínico de medicamentos a base de dextropropoxifeno y la amplia exposición de los pacientes a estos fármacos en los Estados miembros.