

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

Países Miembros	Titular de la Autorización de Comercialización	Marca de fantasía	Dosis/<u>dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	Forma farmacéutica	Vía de administración
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Solución inyectable	Vía intramuscular, Vía intravenosa
Grecia	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Solución inyectable	Vía intramuscular, Vía intravenosa

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA SUSPENSIÓN 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 al 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. Entre los Estados miembros, las indicaciones autorizadas varían considerablemente desde el «dolor moderado hasta el dolor intenso», y desde «el dolor agudo al dolor crónico de diverso origen».

Basándose en la evidencia de daños obtenida en informes sobre sobredosis con consecuencia de muerte, en los estudios de seguridad divergentes y las acciones reglamentarias adoptadas en varios Estados miembros, la Comisión Europea inició un procedimiento de 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 para los medicamentos a base de dextropropoxifeno y paracetamol, y por lo tanto refirió la cuestión al CHMP el 30 de noviembre de 2007.

Consideradas las principales preocupaciones 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 convino 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 relación con las citadas preocupaciones así como la información disponible de los Estados miembros acerca de la intoxicación por fármacos 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 nuevas pistas sobre la eficacia de los medicamentos a base de dextropropoxifeno. Para la dosis única de 65 mg de dextropropoxifeno en el dolor posoperatorio, el número necesario a tratar para obtener un beneficio de al menos un 50% de alivio del dolor fue de 7,7 (intervalo de confianza 4,6 a 22 de un 95%) en comparación con un placebo en el plazo de 4-6 horas. Esto significa que uno de cada ocho pacientes con dolor de intensidad moderada a severa obtendrían al menos un alivio del dolor del 50% con 65 mg. de dextropropoxifeno, que no habrían obtenido con un placebo. Para la dosis equivalente de dextropropoxifeno con paracetamol de 650 mg., el NNT fue de 4,4 (3,5 a 5,6) en comparación con el placebo, lo que sugiere su superior eficacia.

En el dolor agudo, la combinación fija de dextropropoxifeno y paracetamol parecía 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 evidencia 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 manejo 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 (NSAID) 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.

No obstante, la principal preocupación en relación con el dextropropoxifeno es que, en condiciones normales de uso, tiene un estrecho índice terapéutico: tras una sobredosis, las arritmias cardíacas (que no pueden corregirse administrando naloxona) y los efectos secundarios de los opiáceos (como la depresión respiratoria) aparecen rápidamente y, a menudo, tienen un desenlace mortal. Hay pruebas de que la mortalidad es superior que, por ejemplo, con los antidepresivos tricíclicos.

El estrecho índice terapéutico significa que la sobredosis accidental es una posibilidad real en condiciones normales de uso, particularmente en pacientes que estén tomando al mismo tiempo determinados medicamentos o cuando se combina con una pequeña cantidad de alcohol.

Dado que las evaluaciones de beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno se realizaron en el Reino Unido, Suecia, Francia e Irlanda en 2005 y que, como consecuencia de dichas evaluaciones el medicamento con una combinación a dosis fija (paracetamol + dextropropoxifeno) se retiró del mercado en el Reino Unido, Suecia e Irlanda, en la actualidad se dispone de una cantidad importante de nueva información relativa a la seguridad.

En concreto, el aumento de datos en relación con la mortalidad en Francia, en especial los resultados toxicológicos forenses, dejó patente que la mortalidad relacionada con la administración de medicamentos a base de dextropropoxifeno es significativamente más alta de lo que se creía.

Algo similar ocurrió en Irlanda, donde los análisis de más datos remitidos por la Alcohol and Drug Research Unit del Health Research Board, realizados en 2009, pusieron de manifiesto que un número importante de muertes relacionadas con los medicamentos a base de dextropropoxifeno no se habían comunicado. Según estos análisis, la tasa de mortalidad sería 15 veces superior a la estimada en el pasado.

Los estudios realizados en el Reino Unido también dejaron patentes los beneficios de retirar el dextropropoxifeno del mercado. Como resultado, se redujo la tasa de mortalidad asociada con este medicamento sin que aumentara por ello la de mortalidad por envenenamiento con otros analgésicos comunes.

Después de examinar todos los datos disponibles, el CHMP consideró que las diferentes cifras proporcionadas por las fuentes de datos (informes espontáneos, centros forenses y de toxicología, estadísticas nacionales de mortalidad) mostraban en general un número significativo de muertes en las que el dextropropoxifeno estaba presente en niveles tóxicos.

Sobre la base de las fuentes de información disponibles, el CHMP consideró que la notificación espontánea subestimaba 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 un 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) avala la gran preocupación por la toxicidad letal de los productos a base de dextropropoxifeno en condiciones normales de uso debido a su estrecho índice terapéutico.

La disponibilidad de una formulación parenteral podría considerarse una opción terapéutica adicional, ya que probablemente reduciría el riesgo de una sobredosis accidental (al tomar más el paciente, en razón de la falta de eficacia) y de una sobredosis intencionada (dependiendo del origen de los suministros). No obstante, el CHMP consideró que los opiáceos por vía parenteral conllevan riesgos importantes en sí mismos, tales como el abuso, la dependencia y el uso indebido, también de gran preocupación.

Medidas de minimización de riesgos

Las medidas de minimización de riesgos propuestas por los TAC incluían la restricción en el uso del medicamento (es decir, cambios en el RCP para reducir la población y la reducción del tamaño del envase), modificación de la posología (p. ej. reducción de la posología en la población de más edad) y añadir nuevas advertencias de seguridad (p. ej. sobre la ingesta simultánea de alcohol, la dependencia y la tolerancia, la combinación con otros analgésicos que actúan de forma central y las sobredosis en niños).

Sin embargo no se tuvo en cuenta la necesidad de disponer de datos nacionales sobre la mortalidad, y en concreto datos de patología forense, para garantizar que las medidas de minimización de riesgos están funcionando: no se pueden utilizar los datos recopilados rutinariamente (espontáneamente) para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos debido al bajo porcentaje de notificaciones incluso cuando los acontecimientos adversos son graves, incluida la muerte. Además, en algunos Estados miembros resultó difícil y costoso en términos de tiempo recopilar los datos relevantes a efectos del arbitraje en virtud del artículo 31, y no resultaría práctico ni, a medio plazo, factible, controlar la eficacia de las actividades de minimización de riesgos en estos países.

Además de las advertencias reforzadas y de la ampliación de las contraindicaciones propuestas por varios TAC, el resto de propuestas de cambios en los RCP y los prospectos, por ejemplo, en relación con la indicación, reflejaban las variaciones existentes en toda Europa y, a menudo, no eran consecuentes en un mismo país.

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.

A pesar de que 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 confirmaron que el riesgo de sobredosis mortal en condiciones normales de uso asociada con los medicamentos a base de dextropropoxifeno es de gran preocupación, principalmente debido a su estrecho índice terapéutico y su elevada mortalidad. 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. Un porcentaje considerable de las sobredosis mortales se producen por accidente, es decir, en condiciones normales de uso para la indicación autorizada de tratamiento del dolor, y estos casos tienen una considerable resonancia en la salud pública.

A la vista del complejo contexto en el que se produjeron los casos de sobredosis mortal en condiciones normales de uso, de su estrecho índice terapéutico y de las probabilidades de una muerte rápida, el CHMP consideró que las actividades de minimización de riesgos propuestas, como la reducción de las indicaciones, la reducción de los tamaños del envase y / o la introducción de nuevas advertencias de seguridad y contraindicaciones (como ofrecer información que complemente la información sobre el producto) no serviría para reducir los riesgos a un nivel aceptable.

A pesar de una formulación parenteral de dextropropoxifeno puede considerarse una opción terapéutica adicional, los opiáceos por vía parenteral suponen riesgos importantes en sí mismos, tales como el abuso / dependencia y el uso indebido, que parecen difíciles de justificar en este caso dada la falta de pruebas de eficacia.

Sobre la base de la limitada eficacia y el importante riesgo de sobredosis mortal (en particular las sobredosis accidentales), el CHMP consideró que el balance beneficio / riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno es negativo por lo que 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 estudio clínico propuesto para demostrar la eficacia superior de la combinación dextropropoxifeno y paracetamol frente al paracetamol no cumplía tal propósito, y que incluso un estudio bien diseñado no cambiaría la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno habida cuenta de su estrecho índice 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 en un plazo de 15 meses a partir de la decisión de la Comisión para permitir cambiar a los pacientes a alternativas más seguras, habida cuenta en particular del uso generalizado de los medicamentos a base de dextropropoxifeno y la amplia exposición de los pacientes en algunos Estados miembros.

Si bien existe el riesgo de sobredosis mortal, el CHMP consideró que es limitada para los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral, teniendo en cuenta la administración en un entorno hospitalario (hecha por profesionales de la salud), la clasificación de estos medicamentos como prescripción de narcóticos (en los Estados miembros en que está autorizada) y la falta de pruebas de sobredosis mortal, y en particular de sobredosis accidental. No obstante, el CHMP también tuvo en cuenta el consabido estrecho índice terapéutico y otros riesgos conocidos que se asocian al uso de opiáceos por

vía parenteral y, potencialmente, a la administración parenteral del dextropropoxifeno, tales como el uso indebido y la dependencia y, dado que no se ha demostrado la eficacia de los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral, el CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos era negativa y recomendó que las autorizaciones de comercialización se suspendieran en un plazo de 15 meses a partir de la decisión de la Comisión para permitir que los profesionales de la salud se preparen para utilizar otras alternativas. Para que se levante la suspensión, los titulares de la autorización de comercialización tendrán que presentar pruebas de una población de pacientes en la que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral sea positiva.

MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN 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 TAC el 15 de julio de 2009, la información facilitada por los TAC en una explicación oral el 20 de octubre de 2009 y la discusión científica en el Comité;
- que el Comité consideró que no se ha probado la eficacia de los fármacos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral;
- que el comité consideró el riesgo de sobredosis mortal de dextropropoxifeno. El Comité consideró que este riesgo es limitado para los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral, teniendo en cuenta la administración en un entorno hospitalario (hecha por profesionales de la salud), la clasificación de estos medicamentos como prescripción de narcóticos (en los Estados miembros en los que dicho medicamento esté autorizado). Sin embargo, el CHMP tomó nota del estrecho índice terapéutico de los medicamentos a base de dextropropoxifeno. Además, el CHMP tuvo en cuenta otros riesgos, bien conocidos, asociados con el uso de opiáceos por vía parenteral como el riesgo de uso indebido y de dependencia.
- el Comité concluyó que el riesgo asociado al uso de medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral en el tratamiento sintomático del dolor es superior a su beneficio ya que no se ha demostrado la eficacia.

Después de examinar la cuestión según figura en el informe de evaluación del arbitraje, el CHMP recomendó suspender las autorizaciones de comercialización de todos estos medicamentos para administración por vía parenteral relacionados en el anexo I en un periodo de 15 meses posteriores a la decisión de la Comisión para permitir que los profesionales de la salud se preparen para utilizar otras alternativas. Para que se levante la suspensión, los titulares de la autorización de comercialización tendrán que presentar pruebas de una población de pacientes en la que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral sea positiva.

ANEXO III

CONDICIONES PARA EL LEVANTAMIENTO DE LA SUSPENSIÓN

Para revocar la suspensión, los titulares de las autorizaciones de comercialización tendrían que presentar a las autoridades nacionales competentes lo siguiente:

- Pruebas de una población de pacientes en la que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de dextropropoxifeno por vía parenteral sea positiva.