

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
Chypre	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale
Chypre	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale
Chypre	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale
Chypre	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale
France	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Suppositoire	Voie rectale
France	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Gélule	Voie orale
France	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	Gélule	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	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	Comprimé	Voie orale
France	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	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	Comprimé	Voie orale
France	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	Comprimé	Voie orale
France	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
France	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Capsule	Voie orale
Malte	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale
Malte	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimé	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Comprimé	Voie orale
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Danemark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Danemark	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
France	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Comprimé	Voie orale

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

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage / Dextropropoxyphène/ paracétamol/ caféine</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronol	150 mg	Gélule à libération modifiée	Voie orale
Espagne	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Gélule à libération prolongée	Voie orale
Suède	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Gélule	Voie orale
Suède	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Comprimé	Voie orale
Suède	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Comprimé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT

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 lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, afin de 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 principal problème de sécurité associé au dextropropoxyphène tient au fait que son index thérapeutique est très étroit dans des conditions normales d'utilisation: après une surdose, des arythmies cardiaques (qui ne peuvent pas être inversées en utilisant du naloxone) et les effets indésirables des opiacés (comme la dépression respiratoire) apparaissent rapidement et ont souvent une issue fatale – il est prouvé que le taux de mortalité est plus élevé qu'avec les antidépresseurs tricycliques par exemple.

L'index thérapeutique étroit signifie qu'une surdose accidentelle représente une possibilité réelle dans des conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients sous certaines médications concomitantes, ou lorsque le médicament est associé à l'alcool, même en petite quantité.

Depuis les évaluations du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène réalisées au Royaume-Uni, en Suède, en France et en Irlande en 2005 – à la suite desquelles l'association de produit à dose fixe (paracétamol + dextropropoxyphène) a été retirée du marché au Royaume-Uni, en Suède et en Irlande – un vaste ensemble de nouvelles informations importantes sur la sécurité ont été communiqués.

En particulier, des données plus exhaustives sur la mortalité au niveau national fournies par la France, notamment des résultats de toxicologie médicolégale, ont apporté des éléments montrant que le nombre de décès associés à la consommation de produits contenant du dextropropoxyphène dépasse significativement les estimations antérieures.

De même, l'analyse en 2009 de nouvelles informations provenant de l'Unité de recherche sur l'alcool et les drogues du Conseil de la recherche en santé publique irlandais (*Alcohol and Drug Research Unit of the Health Research Board*) a révélé une sous-déclaration significative des décès associés à la consommation de produits contenant du dextropropoxyphène - faisant apparaître des taux de mortalité quinze fois plus élevée que ce qui avait été signalé auparavant.

De plus, les recherches effectuées au Royaume-Uni ont prouvé les bénéfices du retrait du dextropropoxyphène du marché – avec une chute du nombre de décès associés au dextropropoxyphène clairement démontrée, mais sans aucune augmentation de la mortalité due à un empoisonnement avec 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 des 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 des médicaments contenant du dextropropoxyphène, dans des conditions normales d'utilisation, en raison de leur index thérapeutique étroit.

Mesures de minimisation du risque

Les mesures de minimisation du risque proposées par les TAMM incluait une restriction de l'utilisation du produit (à savoir des modifications du RCP afin de restreindre la population; une réduction de la taille des boîtes), une modification de la posologie (à savoir une réduction de la posologie chez les personnes âgées) et l'addition de mises en gardes supplémentaires en matière de sécurité (par exemple sur l'usage concomitant d'alcool, la dépendance et la tolérance, l'association avec d'autres analgésiques d'action centrale, et la surdose chez les enfants).

Toutefois, le besoin d'informations nationales sur la mortalité, et en particulier de données de pathologie médico-légale, afin de s'assurer que toutes les mesures de minimisation du risque fonctionnent, n'a pas été pris en compte: il n'est pas possible d'utiliser des données collectées en routine (spontanément) pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation du risque en raison de la sous-déclaration notable des effets indésirables, même sérieux, y compris des décès. De plus, dans certains États membres il a été long et difficile de collecter les informations pertinentes aux fins de la saisine au titre de l'article 31, et il serait difficile, et à moyen terme irréalisable, de contrôler l'efficacité des activités de minimisation du risque dans ces pays.

Outre les mises en garde renforcées, et les contre-indications plus exhaustives proposées par plusieurs TAMM, les autres propositions concernant des modifications des RCP et des notices – par exemple en relation à l'indication – reflétaient les variations existantes au sein de l'Europe et présentaient souvent des incohérences internes: par exemple, la proposition selon laquelle la douleur chronique devrait être explicitement contre-indiquée dans le cadre d'un RCP qui contient également des instructions concernant les prescriptions répétées «qui ne doivent pas dépasser trois mois».

Une mesure de minimisation du risque possible, une réduction de la taille de la boîte (par exemple à 10 comprimés seulement), n'apporterait probablement aucun bénéfice significatif en termes de minimisation du risque puisque la dose létale (en particulier si le médicament est pris avec de l'alcool) est inférieure à 10 comprimés. Il est, de plus, improbable qu'une boîte de plus petite taille aboutirait à des réserves de

médicament plus petites à la maison puisqu'un patient traité pour une douleur chronique peut bien recevoir un mois de traitement en une fois.

De même, les propositions visant à limiter les quantités pour chaque prescription à 15 jours ou un mois, au plus, avant que celle-ci doive être reconsidérée par le prescripteur, n'apporteraient probablement aucun bénéfice significatif en termes de minimisation du risque : le patient aurait toujours accès à une quantité importante de médicament, dépassant significativement la dose létale.

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 fatale accidentelle 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 notable des surdoses fatales sont accidentelles – se produisant dans des conditions normales d'utilisation, pour l'indication autorisée : la douleur – et l'impact sur la santé publique en relation à ces seuls cas est significatif.

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.

Se fondant sur l'efficacité limitée et le risque important de surdose fatale (en particulier, de surdoses accidentelles), 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 était défectueuse, et que même une étude bien conçue ne modifierait pas le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dextropropoxyphène, compte tenu de l'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 le retrait des autorisations de mise sur le marché, à mettre en œuvre dans les 15 mois suivant 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.

.

MOTIFS DU RETRAIT 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 considéré que les médicaments contenant du dextropropoxyphène ne présentaient qu'une efficacité limitée dans le traitement symptomatique de la douleur;
- le comité a également considéré qu'un nombre important de décès ont été signalés, dans lesquels le dextropropoxyphène est présent à des niveaux toxiques, confirmant que le risque accidentel de surdose fatale associé aux médicaments contenant du dextropropoxyphène et à leur index thérapeutique étroit pose un problème majeur;
- le comité a conclu, au vu des données disponibles, que le risque de surdose fatale (y compris les surdoses accidentelles) associé à l'utilisation de médicaments contenant du dextropropoxyphène dans le traitement symptomatique de la douleur est supérieur aux bénéfices limités. De plus, le comité a estimé que les actions proposées pour minimiser le risque ne permettaient pas d'abaisser les risques à un niveau acceptable.

Le CHMP, ayant examiné la question telle que présentée dans le rapport d'évaluation de la saisine joint en annexe, a recommandé le retrait de toutes les autorisations de mises sur le marché de tous les médicaments à administration par voie orale/rectale mentionnés à l'annexe I, à mettre en œuvre dans les 15 mois suivant la décision de la Commission, afin de permettre en particulier 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.