

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL’
AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgi	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Cipro	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Cipro	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Cipro	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupolis Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Cipro	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Supposta	Uso rettale
Francia	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Capsula rigida	Uso orale
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	Capsula rigida	Uso orale
Francia	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant-Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICs "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
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	Compressa	Uso orale
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
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	Compressa	Uso orale
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	Compressa	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Compressa	Uso orale
Lussembourgo	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Capsula	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupolis Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Compresa	Uso orale
Norvegia	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Compresa	Uso orale
Portogallo	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Compresa rivestita	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/caffeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Capsula rigida	Uso orale
Danimarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale
Danimarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Capsula a rilascio prolungato	Uso orale
Danimarca	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Capsula rigida	Uso orale
Finlandia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Francia	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Compresa	Uso orale

Medicinali contenenti destropropoxifene con autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/cafeina</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Capsula rigida	Uso orale
Lussemburgo	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronol	150 mg	Capsula a rilascio prolungato	Uso orale
Paesi Bassi	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 1422909 LD Capelle a/d IJssel Netherlands	Depronol	150 mg	Capsula a rilascio modificato	Uso orale
Spagna	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid España	Deprancol a.s.	150 mg	Capsula rigida a rilascio prolungato	Uso orale
Svezia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Capsula rigida	Uso orale
Svezia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Compresa	Uso orale
Svezia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Compresa	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL RITIRO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI DESTROPROPOXIFENE (cfr. allegato I)

I medicinali contenenti destropropoxifene (da solo o associato a paracetamolo o paracetamolo/caffeina) sono utilizzati nel trattamento sintomatico degli stati dolorosi e sono attualmente autorizzati in vari Stati membri. Le indicazioni terapeutiche autorizzate variano notevolmente nei diversi Stati membri e comprendono: “manifestazioni dolorose di media e grave entità”, “manifestazioni dolorose di lieve e media entità” e “dolori acuti e cronici di varia origine”.

Sulla base delle prove di danno emergenti dai casi segnalati di sovradosaggio letale, delle divergenti valutazioni sulla sicurezza e delle precedenti misure di regolamentazione adottate in vari Stati membri, la Commissione europea ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, per affrontare questo problema di salute pubblica riguardante i medicinali contenenti destropropoxifene e paracetamolo, e ha quindi rinviato la questione al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) il 30 novembre 2007.

In seguito all'esame delle gravi preoccupazioni del CHMP riguardo alla tossicità del destropropoxifene, dato il suo basso indice terapeutico e i suoi effetti collaterali negativi sul sistema cardiorespiratorio, oltre alla mancanza di informazioni in relazione all'uso di medicinali contenenti destropropoxifene come unico principio attivo, la Commissione europea ha autorizzato il 31 marzo 2009 l'estensione dell'ambito del deferimento includendovi anche i medicinali autorizzati contenenti unicamente destropropoxifene.

Il CHMP ha esaminato i dati forniti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio in risposta alle preoccupazioni sopra menzionate, nonché i dati disponibili provenienti dagli Stati membri relativi ai casi di avvelenamento da farmaci in cui era presente il destropropoxifene e le indagini riguardanti le morti sospette nei vari paesi.

Efficacia

I dati disponibili relativi all'efficacia sono limitati, a causa di problemi metodologici quali l'assenza di un calcolo della dimensione del campione nella maggioranza degli studi in doppio cieco in casi di dolore acuto e la mancanza di dati sull'efficacia a lungo termine a sostegno dell'impiego di destropropoxifene e paracetamolo in associazione fissa come trattamento prolungato.

Sebbene le meta-analisi disponibili includessero principalmente studi su somministrazione unica, tali dati hanno fornito ulteriori conoscenze circa l'efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene. Per una somministrazione unica di 65 mg di destropropoxifene nell'analgesia post-operatoria, il numero dei soggetti da trattare (NNT) per ottenere il beneficio di una riduzione del dolore di almeno il 50% era di 7,7 (intervallo di confidenza 95% da 4,6 a 22) rispetto a placebo in 4-6 ore. Ciò significa che un soggetto su otto con manifestazioni dolorose di media-grave entità otterrebbe una riduzione del dolore di almeno il 50% con 65 mg di destropropoxifene rispetto al placebo. Per la dose equivalente di destropropoxifene associato a 650 mg di paracetamolo, l'NNT era 4,4 (da 3,5 a 5,6) rispetto al placebo, il che indica una maggiore efficacia.

Nel dolore acuto, l'associazione fissa di destropropoxifene e paracetamolo si è dimostrata un efficace analgesico; ciò è peraltro prevedibile, in quanto il paracetamolo è da solo un efficace analgesico. Non esistono, tuttavia, prove certe risultanti da studi clinici di una superiore efficacia dell'associazione di destropropoxifene e paracetamolo rispetto alle normali dosi terapeutiche di paracetamolo da solo; gli studi

che hanno indicato una superiorità rispetto al paracetamolo da solo impiegavano dosi sub-terapeutiche di paracetamolo. Anche l'ibuprofene si è rivelato più efficace, in somministrazione unica, nella gestione dell'analgesia postoperatoria; il tramadolo è ugualmente efficace in tali casi.

Nel dolore cronico, il paracetamolo associato a un oppioide (per esempio, un'associazione in dose prestabilita di paracetamolo e codeina fosfato) oppure un antinfiammatorio non steroideo (NSAID) associato a un oppioide diverso dal destorpropoxifene si sono dimostrati almeno altrettanto efficaci quanto l'associazione fissa di destorpropoxifene e paracetamolo.

Sicurezza

Il profilo di sicurezza globale dei medicinali contenenti destorpropoxifene è basato su una vasta esperienza post-marketing (di oltre 40 anni).

Le reazioni avverse riferite con maggiore frequenza con esito letale comprendono disturbi epatobiliari, disturbi dermatologici, disturbi generali, disturbi ematici e linfatici, disturbi del sistema nervoso, disturbi gastrointestinali e disturbi cardiaci.

Tuttavia, la principale preoccupazione sulla sicurezza di destorpropoxifene deriva dal bassissimo indice terapeutico in normali condizioni di impiego: le aritmie cardiache (non reversibili con la somministrazione di naloxone) e gli effetti collaterali tipici degli oppioidi (come la depressione respiratoria) che seguono il sovradosaggio hanno esordio rapido e spesso si rivelano fatali. È provato che il tasso di mortalità è ad esempio superiore a quello degli antidepressivi triciclici.

Il basso indice terapeutico rende l'eventualità di sovradosaggio accidentale in normali condizioni di impiego assolutamente realistica, in particolare quando il farmaco viene assunto in associazione a determinati farmaci o a quantità di alcol anche modeste.

Grazie al riesame del rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di destorpropoxifene condotto in Svezia, Regno Unito, Francia e Irlanda nel 2005, in seguito al quale il prodotto ad associazione fissa (paracetamolo + destorpropoxifene) è stato ritirato dal mercato in Svezia, Regno Unito e Irlanda, è ora disponibile una consistente raccolta di nuove, importanti informazioni sulla sicurezza.

In particolare, dati più completi sulla mortalità nazionale in Francia, in special modo risultati di tossicologia forense, hanno comprovato l'esistenza di un numero di decessi associati all'impiego di prodotti contenenti destorpropoxifene notevolmente superiore a quanto precedentemente stimato.

Analogamente, l'analisi condotta nel 2009 in Irlanda su ulteriori dati forniti dall'Alcohol and Drug Research Unit (unità di ricerca su alcol e sostanze stupefacenti) dell'Health Research Board (commissione di ricerca sulla salute pubblica) ha evidenziato una notevole sottostima del numero di decessi associati all'impiego di prodotti contenenti destorpropoxifene, segnalando un tasso di mortalità di quindici volte superiore a quanto precedentemente riportato.

Inoltre, ricerche condotte nel Regno Unito hanno avvalorato i benefici del ritiro di destorpropoxifene dal mercato, dimostrando una chiara diminuzione del numero di decessi associati alla sostanza, non accompagnato ad aumento della mortalità per avvelenamento da altri analgesici di uso comune.

In seguito all'esame di tutti i dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che le diverse cifre fornite dalle fonti di dati (segnalazioni spontanee, centri di medicina legale e antiveleni, statistiche nazionali sulla mortalità) indicassero nel complesso un numero significativo di decessi in cui il destorpropoxifene è presente a livelli tossici.

Sulla base delle fonti di dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che le segnalazioni spontanee sottostimassero in misura significativa il numero di decessi segnalati collegati al destropropoxifene. Il CHMP ha inoltre valutato che i dati provenienti dai centri antiveleni nazionali presentavano limitazioni in questa situazione, in quanto il destropropoxifene può causare la morte in tempi estremamente brevi (meno di un'ora); se un paziente muore prima di avere ottenuto assistenza medica, è improbabile che venga contattato il centro antiveleni. Di conseguenza, i dati più affidabili provengono dall'analisi medico-legale e dalle statistiche nazionali sulla mortalità, e un esame completo dei sovradosaggi letali collegati al destropropoxifene (da solo e associato a paracetamolo/cafeina) ha avvalorato la grave preoccupazione per la tossicità letale dei medicinali contenenti destropropoxifene in normali condizioni di impiego, in ragione del loro basso indice terapeutico.

Misure di riduzione del rischio

Le misure di riduzione del rischio proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio includevano restrizioni all'impiego del prodotto (ovvero modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto mirate a limitare la popolazione, riduzione delle dimensioni della confezione), modifiche della posologia (ad esempio riduzione della posologia per i pazienti anziani) e aggiunta di ulteriori avvertenze di sicurezza (ad esempio su assunzione concomitante di alcol, dipendenza e tolleranza, associazione con altri analgesici ad azione centrale e sovradosaggio nei bambini).

Tuttavia non è stata presa in considerazione la necessità di dati nazionali sulla mortalità, in particolare dati di patologia forense, indispensabili a garantire l'efficacia delle misure di riduzione dei rischi: la frequente mancata segnalazione di eventi avversi anche gravi, incluso il decesso, non consente infatti di utilizzare dati raccolti sistematicamente (spontanei) per valutare l'efficacia delle misure di riduzione del rischio. Inoltre, in alcuni Stati membri la raccolta di dati rilevanti allo scopo della procedura di deferimento ex articolo 31 è stata difficile e dispendiosa in termini di tempo. Pertanto in questi Paesi il monitoraggio dell'efficacia delle misure di riduzione dei rischi sarebbe poco pratico e, a medio termine, inattuabile.

Al di là delle nuove avvertenze e controindicazioni suggerite da diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le altre proposte di modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi, ad esempio in relazione alle indicazioni, rispecchiavano le variazioni riscontrate nei paesi europei e spesso mostravano incongruenze interne: ad esempio la proposta di inserire una controindicazione esplicita per il trattamento del dolore cronico in un riassunto delle caratteristiche del prodotto contenente indicazioni relative alla ripetibilità della prescrizione “che non deve superare i tre mesi”.

Una delle misure proposte, ovvero la riduzione delle dimensioni della confezione ad esempio a 10 compresse, difficilmente può portare un vantaggio reale in termini di riduzione del rischio, in quanto la dose letale (in particolare se assunta con alcol) è inferiore alle 10 compresse. Inoltre è improbabile che una confezione più piccola porti a ridurre le scorte di farmaco in casa del paziente, in quanto una terapia per il dolore cronico rende plausibile l'acquisto di una fornitura mensile in una sola volta.

Analogamente, la proposta di limitare la durata di ciascuna prescrizione a 15 giorni o un mese al massimo prima di un nuovo controllo da parte del medico curante difficilmente può rappresentare un vantaggio in termini di riduzione dei rischi, in quanto il paziente avrebbe comunque accesso a quantitativi elevati e superiori alla dose letale.

Rapporto rischi/benefici

I dati disponibili hanno dimostrato soltanto una limitata efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene nel trattamento sintomatico delle manifestazioni dolorose. Mentre alcuni pazienti trovano utili questi prodotti nella gestione del dolore, i risultati degli studi clinici non forniscono prove della superiore efficacia del destropropoxifene da solo o associato a paracetamolo, rispetto a normali dosi terapeutiche di semplici analgesici. Inoltre, la mancanza di dati sull'efficacia a lungo termine non ha consentito di trarre conclusioni precise sull'efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene come trattamento a lungo termine.

Benché dalle segnalazioni spontanee sia emerso che la segnalazione del rischio riguardante il sovradosaggio non era significativa, altri dati più completi, in particolare provenienti dai centri di medicina legale e dalle statistiche nazionali sulla mortalità, hanno confermato che il rischio di sovradosaggio letale accidentale, in normali condizioni di impiego, collegato a medicinali contenenti destropropoxifene è altamente preoccupante, principalmente a causa del basso indice terapeutico e dell'elevata letalità. Le diverse cifre fornite dalle fonti di dati disponibili (segnalazioni spontanee, centri di medicina legale e antiveleni, statistiche nazionali sulla mortalità) hanno dimostrato nel complesso un numero significativo di decessi in cui il destropropoxifene è presente a livelli tossici. Un'elevata percentuale di sovradosaggi fatali è accidentale, si verifica in condizioni di impiego normali e per le indicazioni analgesiche autorizzate. L'impatto sulla sanità pubblica è notevole anche solo per questi casi. In considerazione del complesso contesto in cui si sono verificati i casi di sovradosaggio letale in normali condizioni di impiego, nonché del basso indice terapeutico e della potenzialità di decessi in tempi ristretti, il CHMP ha ritenuto che le misure proposte sopra per la riduzione del rischio, ovvero la limitazione delle indicazioni terapeutiche, la riduzione delle dimensioni delle confezioni e/o l'introduzione di ulteriori avvertenze e controindicazioni (anche al di là di quelle contenute nelle informazioni sul prodotto), non sarebbero state in grado di ridurre i rischi a un livello accettabile.

Sulla base della limitata efficacia e del significativo rischio di sovradosaggio letale (in particolare accidentale), il CHMP riteneva che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene fosse negativo. Il CHMP ha quindi raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti destropropoxifene.

Un gruppo di titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non concordava con il parere che raccomandava il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio e ha richiesto un riesame del parere.

Considerate le motivazioni dettagliate per il riesame fornite dal gruppo di titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito delle esplicazioni scritte e orali, il CHMP ha ritenuto che il disegno dello studio clinico proposto per dimostrare la maggiore efficacia della combinazione di dextropropoxifene e paracetamolo rispetto al paracetamolo da solo fosse viziato, e che anche uno studio ben concepito non avrebbe modificato il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene, in ragione del basso indice terapeutico.

Il CHMP ha quindi concluso a maggioranza che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene è negativo e che il suo parere del 25 giugno 2009 non andava rivisto per i medicinali contenenti destropropoxifene a somministrazione orale/rettale; ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio entro 15 mesi dalla decisione della Commissione, al fine di permettere il passaggio dei pazienti in cura ad alternative più sicure, alla luce del vasto impiego clinico dei medicinali contenenti destropropoxifene e dell'ampia esposizione dei pazienti in alcuni Stati membri.

MOTIVI PER IL RITIRO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti destropropoxifene;
- il comitato ha valutato le motivazioni per il riesame presentate da un gruppo di titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 15 luglio 2009, le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di un'esplicazione orale il 20 ottobre 2009 e la discussione scientifica in seno al comitato stesso;
- il comitato ha ritenuto che i medicinali contenenti destropropoxifene abbiano dimostrato solo una limitata efficacia nel trattamento sintomatico del dolore;
- il comitato ha inoltre tenuto conto del fatto che è stato segnalato un numero significativo di decessi in cui il destropropoxifene è presente a livelli tossici, confermando che il rischio di sovradosaggio letale accidentale associato ai medicinali contenenti destropropoxifene e il loro basso indice terapeutico sono gravemente preoccupanti;
- il comitato ha concluso, in considerazione dei dati disponibili, che il rischio di sovradosaggio letale accidentale associato all'uso di medicinali contenenti destropropoxifene nel trattamento sintomatico del dolore supera i limitati benefici. Il comitato ha inoltre ritenuto che le misure proposte per la riduzione del rischio non fossero atte a ridurre i rischi a un livello accettabile.

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), esaminata la questione esposta nella pertinente relazione di valutazione per il deferimento, ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali a somministrazione orale/rettale elencati nell'allegato I, da effettuarsi entro 15 mesi dalla decisione della Commissione al fine di consentire la sostituzione del trattamento dei pazienti in cura con alternative più sicure, in particolare, considerando il vasto impiego clinico dei medicinali contenenti destropropoxifene e l'ampia esposizione di pazienti in alcuni Stati membri.