



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

Division vigilance  
Service juridique

NOS RÉF.

DATE **2 8 JUIN 2011**

**A tous les pharmaciens d'officine**

CONTACT DIVISION VIGILANCE : VIRGINIE CHARTIER

TÉL. : 02/ 524 83 67

E-MAIL : [VIRGINIE.CHARTIER@AFMPS.BE](mailto:VIRGINIE.CHARTIER@AFMPS.BE)

CONTACT SERVICE JURIDIQUE : ANNE WESPES

TÉL. : 02/ 524 83 70

E-MAIL : [ANNE.WESPES@AFMPS.BE](mailto:ANNE.WESPES@AFMPS.BE)

FAX : 02/ 524 83 01

**Objet : DECISION DE SUSPENSION DE LA DELIVRANCE DES  
MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN A BASE DE  
DEXTROPROPOXYPHENE**

Les destinataires de la présente décision sont :

- PFIZER SA pour le médicament DEPRONAL 150 mg (gélules à action prolongée) – n° d'autorisation 241 IS 82 F 5 ;
- Laboratoires SMB pour le médicament ALGOPHENE – n° d'autorisation 0465 S 0135 F 004 ;
- tous les pharmaciens d'officine.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, en particulier l'article 8 ;

Considérant les éléments suivants :

- Dans sa décision du 14 juin 2010 concernant, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché d'un médicament à usage humain contenant la substance active « dextropropoxyphène », la **Commission européenne** a décidé qu'il était nécessaire, à des fins de protection de la santé publique, de retirer les autorisations de mise sur le marché (« AMM ») des médicaments à base de dextropropoxyphène ; le retrait de ces médicaments devra être effectué dans les quinze mois, soit pour fin septembre 2011 ;



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

- La décision de la Commission européenne se base sur l'avis de l'Agence européenne des médicaments (« EMA »), formulé par le **Comité des médicaments à usage humain** (« CHMP ») le 18 mars 2010 ; dans ses conclusions scientifiques, le CHMP a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du dextropropoxyphène était négatif, au vu des éléments suivants (Annexe II de la décision de la Commission) :
  - **Quant à l'efficacité** : les médicaments contenant du dextropropoxyphène ne présentent qu'une efficacité limitée dans le traitement symptomatique de 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 ;
    - 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 (p.17) ;
  - **Quant à la sécurité** : il ressort de différentes sources (rapports spontanés, analyses médico-légales, centres antipoison, statistiques nationales de mortalité) que les médicaments contenant du dextropropoxyphène posent des problèmes majeurs :
    - les réactions indésirables à issue fatale les plus fréquemment signalées concernent 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 (p.15) ;
    - il existe un nombre important de décès dans lesquels le dextropropoxyphène est présent à des niveaux toxiques (p.16) ;
    - l'index thérapeutique du dextropropoxyphène étant très étroit dans des conditions normales d'utilisation, une proportion notable des surdoses fatales sont accidentelles, c'est-à-dire qu'elles se produisent dans des conditions normales d'utilisation et pour l'indication autorisée (la douleur), en particulier chez les patients sous certaines médications concomitantes, ou lorsque le médicament est associé à l'alcool, même en petite quantité (p.15) ;
    - après une surdose, des arythmies cardiaques (qui ne sont pas toujours réversibles) et les effets indésirables des opiacés (comme la dépression respiratoire) apparaissent rapidement et ont souvent une issue fatale (p.15) ;



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

- **Quant au rapport bénéfices/ risques** : au vu des données ci-dessus, 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 (p.17) ;
- **Quant aux mesures de minimisation des risques** : 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, les actions proposées pour minimiser le risque – telles qu'une restriction de l'utilisation du médicament (modifications du résumé des caractéristiques du produit afin de restreindre la population, réduction de la taille des boîtes), une modification de la posologie (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) – ne permettent pas d'abaisser les risques à un niveau acceptable (p.16) ;
- Le 19 novembre 2010, la FDA (**Food and Drug Administration**) a communiqué les résultats d'une nouvelle étude de sécurité menée aux Etats-Unis en 2009, qui avait pour objectif d'évaluer les effets de dosages normaux de propoxyphène (équivalent du dextropropoxyphène) sur l'électrophysiologie cardiaque ; suite à cette étude, la FDA a estimé que les risques relatifs à la sécurité de cette substance, aux doses recommandées, dépassaient ses bénéfices pour le traitement de la douleur, ce qui l'a conduit à demander aux firmes pharmaceutiques de retirer les médicaments à base de propoxyphène du marché américain et à recommander de ne plus prescrire ni utiliser de tels médicaments ; en effet cette étude montre que ces médicaments présentent une toxicité sévère pour le cœur même à des doses thérapeutiques :
  - le propoxyphène pris à des doses thérapeutiques provoque des changements significatifs dans l'activité électrique du cœur : prolongation de l'intervalle PR, élargissement du complexe QRS et prolongation de l'espace QT ; ces changements sont visibles sur l'électrocardiogramme ;
  - ces modifications peuvent provoquer des troubles graves du rythme cardiaque ;
  - cette étude a été menée avec des personnes volontaires en bonne santé ;
  - les personnes âgées et les patients ayant une insuffisance rénale sont particulièrement sensibles aux effets des médicaments causant une arythmie cardiaque, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique du dextropropoxyphène et de son métabolite, le norpropoxyphène ;



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

- Suite aux nouvelles données concernant la sécurité cardio-vasculaire du dextropropoxyphène issues de l'étude demandée par la FDA, la Commission pour les médicaments à usage humain a émis un avis le 11 février 2011, dans lequel elle recommande de prendre les mesures nécessaires pour retirer les AMM des médicaments à base de dextropropoxyphène et pour interdire la délivrance de ces médicaments, en ce compris les préparations magistrales, avant le mois septembre 2011 ; elle considère que la balance bénéfices/risques des médicaments à base de dextropropoxyphène est négative, pour les motifs suivants :
  - le dextropropoxyphène prolonge l'espace QT, ce qui pourrait provoquer des torsades de pointes ;
  - l'efficacité du dextropropoxyphène est faible ;
  
- Au niveau belge, les éléments suivants ont été constatés :
  - parmi les effets indésirables rapportés au Centre belge de pharmacovigilance, on peut notamment citer les effets suivants : nausées, vomissements, vertiges, hallucinations, oedèmes de Quincke, éruptions cutanées, problèmes hépatiques (hépatite cholestatique, cytolytique ou mixte), mort suite à une hémorragie cérébrale ;
  - les effets hépatotoxiques du dextropropoxyphène peuvent être dus aussi bien à une utilisation répétée que chronique ;
  - les effets hépatotoxiques du dextropropoxyphène sont particulièrement fréquents chez les femmes et les personnes âgées ;
  - l'interaction du dextropropoxyphène avec l'alcool peut avoir des effets graves sur la santé (interaction pharmacocinétique, dépression respiratoire potentiellement létale) ;



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

**J'AI DECIDE, en application de l'article 8 de la loi sur les médicaments :**

- de suspendre la délivrance des médicaments à usage humain autorisés à base de dextropropoxyphène, jusqu'à la date du retrait définitif de l'AMM de ces médicaments ;
- de suspendre la délivrance des préparations magistrales à usage humain à base de dextropropoxyphène, pour une durée illimitée ;

**Pour les MOTIFS suivants :**

- Vu les éléments développés dans les considérants, la balance bénéfique/risque est fortement négative dans des conditions normales d'emploi :
  - Quant au bénéfice : l'efficacité du dextropropoxyphène, seul ou combiné au paracétamol, est faible ;
  - Quant au risque : le dextropropoxyphène est fortement toxique et provoque des effets indésirables graves à issue potentiellement fatale, en raison d'un risque de prolongation de l'espace QT et d'arythmie cardiaque, voire des torsades de pointes ;
  - Quant aux conditions d'emploi : cette toxicité existe même aux doses thérapeutiques normales ;
- L'urgence est justifiée pour les raisons suivantes :
  - La mort due à l'utilisation du dextropropoxyphène peut être très rapide (moins d'une heure) ;
  - La récente étude de la FDA apporte des éléments nouveaux : elle apporte la preuve formelle de la toxicité du dextropropoxyphène sur l'activité du coeur et montre que ces risques cardiaques ne visent pas seulement les patients à risque, mais également les patients en bonne santé.



Agence Fédérale des Médicaments  
et des Produits de Santé

En application de l'article 113, § 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, les personnes qui ont mis sur le marché des médicaments à usage humain à base de dextropropoxyphène doivent retirer ces médicaments du marché, en ce compris les échantillons, immédiatement et à leurs frais, et les tenir à la disposition de l'AFMPS.

En application de l'article 113, § 2 de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 précité, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain à base de dextropropoxyphène sont également tenus de notifier à l'AFMPS toutes les actions engagées pour le retrait de ces médicaments et les motifs de ces actions.

En cas de désaccord avec cette décision, un recours peut être introduit devant le Conseil d'Etat conformément à l'article 19 des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat, sans que ce recours ne suspende la présente décision. Ce recours doit être introduit dans un délai de 60 jours à dater de la réception de cette décision, sous peine d'irrecevabilité, et ce sous forme d'une requête écrite et signée. La requête doit être envoyée au Premier Président du Conseil d'Etat, rue de la Science 33 à 1040 Bruxelles.

X. DE CUYPER

Administrateur général