

## Point d'information sur l'avis de retrait des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol émis par l'Agence européenne du médicament (EMA)

1. Qu'est-ce que l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/PC)?
2. Pour quelles raisons les données concernant l'association DXP/PC ont-elles été réexaminées à l'échelle européenne ?
3. Quelles sont les données qui ont été examinées par l'EMA ?
4. Quels sont les résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque concernant les médicaments contenant du dextropropoxyphène ?
5. Quel est l'avis de l'Afssaps sur ce dossier ?
6. Si l'avis de l'Afssaps diffère de celui de l'EMA, pourquoi ce médicament ne peut-il pas être maintenu sur le marché français ?
7. Quand les médicaments contenant du dextropropoxyphène seront-ils retirés du marché ?
8. En cas de retrait des médicaments contenant l'association DXP/PC, comment les patients traités habituellement ou occasionnellement par ce médicament vont-ils être pris en charge ?
9. S'il existe un risque pour la santé publique justifiant l'arrêt de mise à disposition de ce médicament, pourquoi ce retrait n'est-il pas effectué sans délai ?
10. Est-il dangereux que je continue mon traitement par DXP/PC jusqu'au retrait effectif du produit ?
11. Est-il dangereux d'arrêter brusquement de prendre ce médicament ? Que puis-je prendre en remplacement ?

### 1. Qu'est-ce que l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/PC)?

Il s'agit d'un médicament associant deux principes actifs : le dextropropoxyphène (DXP) et le paracétamol (PC). Ce médicament a des propriétés antalgiques. Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées ou intenses, et/ou qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène<sup>1</sup>, utilisés seuls.

Ce médicament est disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale. Une trentaine de spécialités renfermant cette association est à ce jour commercialisée en France. La moitié d'entre elles contient aussi de la caféine.

### 2. Pour quelles raisons les données concernant l'association DXP/PC ont-elles été réexaminées à l'échelle européenne ?

En 2004, la réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du DXP, en Suède et au Royaume-Uni, a conduit ces deux pays à retirer du marché l'association DXP/PC. Cette

<sup>1</sup> L'ibuprofène, le paracétamol et l'aspirine sont des médicaments antalgiques de palier I. Le dextropropoxyphène, le tramadol et la codéine, utilisés seuls ou en association avec le paracétamol sont des antalgiques de palier II

décision a été motivée par le nombre important de décès retrouvés dans ces deux pays (200/an en Suède pour 9 millions d'habitants et entre 300 et 400/an au Royaume-Uni pour 60 millions d'habitants), dans le contexte d'intoxications volontaires (tentatives de suicide) ou accidentelles à la suite de la consommation de ce médicament.

En 2005, en France, les résultats d'une première enquête menée par le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance, concernant les intoxications aiguës à l'association DXP/PC, avaient mis en évidence un nombre de décès inférieur à celui observé en Suède et au Royaume-Uni. En 2006, une nouvelle enquête menée auprès du réseau national des centres antipoison a comparé les risques liés au surdosage des médicaments antalgiques de palier II (DXP/PC, tramadol, codéine). Les données recueillies suggéraient que la codéine présente une toxicité moindre au cours des intoxications observées. En revanche, la toxicité du tramadol est supérieure à celle de l'association DXP/PC et de la codéine, en termes de décès consécutifs à des polyintoxications, en termes également de convulsions et de complications respiratoires et cardiovasculaires.

Dans ces conditions, l'Afssaps avait considéré que ces données ne justifiaient pas de mesures de restriction ou de remise en cause de l'usage de l'association DXP/PC. En revanche, elle a estimé qu'il était nécessaire de poursuivre la surveillance des intoxications aiguës aux antalgiques de palier II.

Par ailleurs, dans des conditions normales d'utilisation, ce médicament n'avait fait l'objet d'aucun signal particulier de pharmacovigilance qui aurait justifié la réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

La différence de statut des médicaments contenant du DXP dans l'Union européenne, et le nombre de décès par intoxication dans certains Etats membres, ont conduit la Commission européenne à demander la réévaluation du rapport bénéfice-risque des médicaments contenant l'association fixe DXP/PC. Cette réévaluation a été élargie en mars 2009 aux médicaments renfermant du DXP seul. Les résultats de cette réévaluation ont été publiés par l'Agence Européenne du médicament (EMA) le 25 juin 2009.

### **3. Quelles sont les données qui ont été examinées par l'EMA ?**

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a examiné les données d'efficacité et de sécurité transmises par les laboratoires concernés, les données des études cliniques publiées ainsi que les données d'intoxication rapportées dans différents Etats membres de l'UE (cas des centres antipoison, statistiques nationales de décès, données des laboratoires de toxicologie médico-légale).

### **4. Quels sont les résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque concernant les médicaments contenant du dextropropoxyphène ?**

Le 25 juin 2009, le CHMP de l'EMA a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du DXP. Les motifs de l'avis du CHMP sont les suivants :

- Les preuves d'efficacité, en l'état actuel des standards requis pour l'autorisation de mise sur le marché, sont insuffisantes pour justifier le risque de décès encouru par les patients, en cas de surdosage accidentel ou volontaire. En particulier, les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir une efficacité supérieure de l'association DXP/PC par rapport au paracétamol seul dans la douleur aiguë ou chronique.
- La marge thérapeutique du médicament est faible ; la différence entre la dose thérapeutique et la dose toxique n'est pas suffisamment importante pour garantir la sécurité des patients.

L'EMA a conclu qu'aucune mesure complémentaire de minimisation du risque ne pourrait être suffisante pour éviter les conséquences graves d'un surdosage.

Cet avis, s'il est confirmé par une décision de la Commission européenne, conduira au retrait du marché de toutes les spécialités contenant du DXP dans l'Union européenne. Ce retrait pourra être progressif pour permettre aux pays concernés de mettre à disposition des recommandations de prise en charge de la douleur.

### **5. Quel est l'avis de l'Afssaps sur ce dossier ?**

L'ancienneté du dossier ayant conduit à l'autorisation de l'association DXP/PC DXP/paracétamol explique que son efficacité n'est pas documentée selon les standards actuels requis pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. En revanche, celle-ci est reconnue par la pratique clinique, ce médicament étant utilisé par les professionnels de santé de longue date.

De plus, le profil de sécurité d'emploi de ce médicament est connu et satisfaisant dans des conditions normales d'utilisation, précisées dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice destinée aux patients.

Les conséquences d'une intoxication accidentelle ou volontaire par ce médicament sont potentiellement graves, voire mortelles, en raison de la toxicité cardiaque et respiratoire du DXP. Cependant, en France, les données provenant d'enquêtes menées par le réseau des centres antipoison et de toxicovigilance et par des laboratoires de toxicologie médico-légale mettent en évidence un nombre estimé de décès inférieur en France à celui observé en Suède ou au Royaume-Uni. Un certain nombre d'éléments permet d'expliquer les différences entre les Etats membres du nombre annuel de décès par intoxication au DXP :

- La limitation en France de la dose maximale par boîte de DXP (600 mg), et de paracétamol (8g)
- Le conditionnement sous blister, moins favorable à une prise massive que la présentation en flacon présente dans les pays anglo-saxons ;
- L'indication, restreinte en France avec une utilisation le plus souvent en seconde ligne après échec d'un antalgique de palier I ;
- L'enregistrement de l'association DXP/PC sur la liste I des substances vénéneuses, impliquant l'obligation d'une prescription médicale pour toute délivrance et le caractère non renouvelable de cette prescription.
- Des pratiques différentes d'un pays à un autre, quant au choix des médicaments pris lors d'intoxications médicamenteuses volontaires;

Pour toutes ces raisons, l'Afssaps considère qu'il aurait été pertinent de maintenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ce médicament en limitant la prescription à des situations justifiant son utilisation, telles que la résistance ou l'intolérance aux antalgiques de palier I et II.

## **6. Si l'avis de l'Afssaps diffère de celui de l'EMA, pourquoi ce médicament ne peut-il pas être maintenu sur le marché français ?**

La procédure de réévaluation initiée par la Commission européenne a pour objectif l'harmonisation du statut des médicaments contenant du DXP au sein de l'Union européenne. Après avis de l'EMA, la décision de la Commission européenne, quelle qu'elle soit, sera contraignante pour l'ensemble des pays membres de l'Union européenne.

## **7. Quand les médicaments contenant du dextropropoxyphène seront-ils retirés du marché ?**

La décision de la Commission européenne n'est pas encore prise. L'EMA recommande un retrait progressif. L'Agence Française envisage le retrait définitif des spécialités pharmaceutiques contenant du DXP dans un délai de l'ordre d'un an, afin de permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative antalgique pour leurs patients, dans le cadre des recommandations de prise en charge de la douleur qui seront définies par un groupe d'experts.

## **8. En cas de retrait des médicaments contenant l'association DXP/PC, comment les patients traités habituellement ou occasionnellement par ce médicament vont-ils être pris en charge ?**

Des alternatives thérapeutiques existent. Les patients sont invités à contacter leur médecin, sans urgence, afin que leur traitement soit reconsidéré. Encore une fois, le retrait de ce médicament sera progressif. Ceci signifie que les professionnels de santé auront le temps d'adapter les traitements de leurs patients, avant que ce médicament ne soit plus disponible.

Afin d'aider les médecins à trouver la solution de remplacement la plus adaptée à leur patient, l'Afssaps mettra en place un groupe d'experts chargé d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur.

Il se peut pourtant qu'une minorité de patients ne puisse trouver une alternative satisfaisante à l'issue de la phase de retrait progressif. L'Afssaps étudie donc la possibilité de pouvoir autoriser un accès encadré à la prescription pour faire face à de telles situations au besoin.

**9. S'il existe un risque pour la santé publique justifiant l'arrêt de mise à disposition de ce médicament, pourquoi ce retrait n'est-il pas effectué sans délai ?**

Dans des conditions normales d'utilisation, ce médicament présente un profil de sécurité d'emploi acceptable, sur la base des données françaises, issues de son utilisation de longue date. Les effets indésirables connus de l'association sont notamment des manifestations allergiques et des troubles gastro-intestinaux.

Le risque identifié pour le DXP ou l'association DXP/PC, à l'origine de l'avis rendu par l'EMA est lié à la toxicité de ces médicaments lorsqu'ils sont pris en surdosage, par accident ou dans un but suicidaire.

Ce risque est pris en compte et suivi par l'Afssaps de longue date dans le cadre de la pharmacovigilance de ce produit et d'études comparatives avec d'autres antalgiques. Toutefois, une mesure prise de façon trop brutale serait délétère pour la prise en charge thérapeutique de nombreux patients, bénéficiant actuellement d'un traitement par l'association DXP/PC. C'est la raison pour laquelle le retrait de ce médicament se fera de façon progressive (voir question 7). L'Afssaps envisage que le retrait définitif intervienne un an après la décision de la Commission européenne.

**10. Est-il dangereux que je continue mon traitement par DXP/PC jusqu'au retrait effectif du produit ?**

Vous pouvez continuer votre traitement à condition de suivre les consignes suivantes :

- Il faut que ce médicament vous ait été prescrit personnellement ;
- Vous devez bien lire la notice du médicament et suivre les instructions mentionnées;
- Vous devez respecter les doses qui vous ont été prescrites ;
- Vous ne devez jamais prendre votre médicament avec de l'alcool, avec un sédatif, tranquillisant ou un autre médicament contenant du paracétamol ;
- Il faut conserver le médicament hors de la vue et de la portée des enfants ;

Nous vous invitons à consulter votre médecin, sans urgence, par exemple dans le cadre du renouvellement de votre ordonnance, afin qu'il puisse reconsidérer votre traitement.

Vous pouvez également prendre conseil auprès de votre pharmacien.

**11. Est-il dangereux d'arrêter brusquement de prendre ce médicament ? Que puis-je prendre en remplacement ?**

En cas de traitement bref (1 ou deux jours), un arrêt brutal de prise de l'association DXP/paracétamol ne présente pas de danger particulier. En cas de prise prolongée, il est prudent de prendre conseil auprès de votre médecin traitant.

Des alternatives thérapeutiques existent. Il appartiendra à votre médecin traitant de décider de la meilleure alternative thérapeutique en fonction de votre cas.