

## Questions / Réponses

### Retrait des médicaments contenant l'association dextropropoxyphène/paracétamol (Di-Antalvic® et ses génériques) ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (Propofan® et ses génériques)

A la suite de la procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque de tous les médicaments contenant du dextropropoxyphène (DXP), la Commission Européenne, dans sa décision du 14 juin 2010, a demandé le retrait dans l'Union Européenne des autorisations de mise sur le marché de toutes les spécialités en contenant, dans un délai maximal de 15 mois.

Lors de ses communications de juin 2009 et juillet 2010, l'Afssaps avait souligné notamment la nécessité d'organiser, de façon maîtrisée, le passage à d'autres traitements pour les patients prenant des médicaments contenant du dextropropoxyphène.

Elle vient de diffuser auprès des professionnels de santé (médecins) des recommandations destinées à fournir des repères pour ces changements de traitement dans le cadre d'une consultation médicale.

Dans l'intervalle, de nouvelles données américaines, communiquées par la FDA le 19 novembre 2010, mettent en évidence un risque d'effets indésirables cardiaques à des doses qui sont le double des doses thérapeutiques recommandées en France. Cependant, les résultats de cette nouvelle étude suggèrent qu'un risque de modification de l'électrocardiogramme (ECG) pourrait exister chez les personnes âgées aux doses thérapeutiques maximales recommandées en France, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale. Compte tenu de ces nouvelles données, l'Afssaps a décidé de procéder au retrait des spécialités contenant du DXP avant la fin du délai maximal de 15 mois. Elle envisage ainsi un retrait du marché français des spécialités contenant du DXP le 1<sup>er</sup> mars 2011.

Il est donc souhaitable que les patients prenant à ce jour des médicaments contenant l'association fixe dextropropoxyphène/paracétamol ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine consultent leur médecin dans les 3 mois à venir.

1. Qu'est-ce que l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/PC)? .....	2
<b>HISTORIQUE</b> .....	2
2. Pour quelles raisons les données concernant l'association DXP/PC ont-elles été réexaminées à l'échelle européenne ? .....	2
3. Quels ont été les motifs de la décision européenne concernant les médicaments contenant du DXP ? .....	2
4. Quel était l'avis de l'Afssaps sur ce dossier au moment de la réévaluation européenne en 2009? .....	3
<b>EN PRATIQUE</b> .....	4
5. Quand l'Afssaps envisage t-elle de procéder au retrait des spécialités contenant du DXP du marché français ? .....	4
6. Que doivent faire les patients actuellement traités par DXP ? .....	4
7. Après son retrait, comment seront pris en charge les patients traités habituellement ou occasionnellement par l'association DXP/PC ? .....	4
8. Quelles sont les précautions à prendre au moment du changement de traitement antalgique ? .....	5

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

Il s'agit d'un médicament associant deux substances actives : le dextropropoxyphène (DXP) et le paracétamol (PC), disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale.

Les spécialités pharmaceutiques commercialisées sont le Di-Antalvic® et ses génériques, ainsi que le Propofan® et ses génériques qui contiennent également de la caféine (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Medicaments-contenant-du-dextropropoxyphène-nouvelles-données-américaines-concernant-le-risque-cardiaque-chez-des-volontaires-sains-Communiqué>).

Ce médicament 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.

## HISTORIQUE

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

En 2004, la réévaluation en Suède et au Royaume-Uni, du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du DXP, a conduit ces deux pays à retirer du marché l'association DXP/PC. Cette décision a été motivée par le nombre important de décès retrouvés dans ces deux pays (200 par an en Suède pour 9 millions d'habitants et entre 300 et 400 par an au Royaume-Uni pour 60 millions d'habitants), dans un contexte d'intoxications volontaires (tentatives de suicide) ou accidentelles.

En France, plusieurs enquêtes ont été menées.

En 2005, une première enquête a montré un nombre de décès bien inférieur à celui observé en Suède et au Royaume-Uni.

En 2006, une nouvelle enquête menée a comparé les risques de surdosage des médicaments anti-douleur de palier II (DXP/PC, tramadol, codéine). 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 convulsions, de complications respiratoires et cardiovasculaires, et en terme de décès consécutifs à des polyintoxications,

Dans ces conditions, l'Afssaps a souhaité poursuivre la surveillance des intoxications aiguës aux antalgiques de palier II. Elle a 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 effet, dans des conditions normales d'utilisation, ce médicament n'a fait l'objet en France d'aucun signal particulier de pharmacovigilance qui aurait justifié la réévaluation de son rapport bénéfice/risque.

Cependant, 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 DXP/PC ou le DXP seul. Les résultats de cette réévaluation ont été publiés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 25 juin 2009.

### 3. Quels ont été les motifs de la décision européenne concernant les médicaments contenant du DXP ?

Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) de l'EMA (Agence européenne du Médicament) a émis le 25 juin 2009, un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du DXP, après examen des données disponibles (données d'efficacité et de sécurité transmises par les laboratoires pharmaceutiques concernés, données des études cliniques publiées, données d'intoxication rapportées dans différents Etats membres de l'UE).

---

<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

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 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 a été confirmé par une décision de la Commission européenne, le 14 juin 2010, demandant le retrait dans l'Union européenne des autorisations de mise sur le marché de toutes les spécialités contenant du DXP dans un délai maximal de 15 mois. Ce retrait progressif devait permettre aux pays concernés d'adapter les recommandations de prise en charge de la douleur afin d'aider les professionnels de santé à étudier la meilleure alternative pour leurs patients.

#### **4. Quel était l'avis de l'Afssaps sur ce dossier au moment de la réévaluation européenne en 2009?**

Etant utilisé de longue date, le profil de sécurité d'emploi de ce médicament est connu et satisfaisant dans des conditions normales d'utilisation, précisées dans l'autorisation de mise sur le marché et dans la notice destinée aux patients. Les effets indésirables sont notamment des manifestations allergiques et des troubles gastro-intestinaux. Mais il est vrai que les conséquences d'une intoxication accidentelle ou volontaire liées au surdosage 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 bien inférieur en France à celui observé en Suède ou au Royaume-Uni. Des éléments permettent d'expliquer les différences entre les Etats membres:

- La limitation en France de la dose maximale par boîte de DXP (600 mg) et de paracétamol (8 g) ;
- 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 considérait 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.

Néanmoins, la position retenue en définitive à l'échelon européen ayant été différente, il convient maintenant de l'appliquer, en veillant à ce que le passage à des traitements alternatifs se passe dans les meilleures conditions possibles, du point de vue de la couverture des besoins thérapeutiques des patients comme de la maîtrise des risques.

## EN PRATIQUE

### 5. Quand l'Afssaps envisage-t-elle de procéder au retrait des spécialités contenant du DXP du marché français ?

Le 19 novembre 2010, la FDA (Food and Drug Administration) a communiqué les résultats d'une nouvelle étude menée aux Etats-Unis avec le propoxyphène (équivalent du DXP), l'ayant conduite à considérer que le rapport bénéfice/risque du propoxyphène n'était plus favorable. Cette étude montre que ce médicament est susceptible d'entraîner des modifications de l'électrocardiogramme (ECG) aux doses thérapeutiques maximales utilisées aux Etats-Unis, soit le double des doses maximales thérapeutiques recommandées en France. Ces modifications sont susceptibles d'induire des troubles du rythme cardiaque qui pourraient être graves et à l'origine d'une mort subite.

Les atteintes cardiaques observées avec le DXP étaient déjà connues en cas de surdosage. Cependant, les résultats de cette nouvelle étude suggèrent qu'un risque de modification de l'ECG pourrait exister chez les personnes âgées aux doses thérapeutiques maximales recommandées en France, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique et rénale.

Aussi, l'Afssaps a décidé de ne pas attendre la fin du délai maximal de 15 mois et envisage de procéder le **1<sup>er</sup> mars 2011** au retrait des spécialités contenant du DXP.

### 6. Que doivent faire les patients actuellement traités par DXP ?

En cas de traitement bref (1 ou 2 jours), un arrêt brutal de la prise de l'association DXP/PC ne présente pas de danger particulier. En cas de prise prolongée, il est prudent de prendre conseil auprès de votre médecin traitant.

Vous pouvez également prendre conseil auprès de votre pharmacien.

Du fait de la date de retrait avancée, nous vous invitons à consulter votre médecin afin qu'il puisse reconsidérer votre traitement antalgique. Cependant, dans l'attente de votre consultation, vous pouvez continuer votre traitement à condition de respecter les consignes suivantes:

- Vous devez respecter les doses qui vous ont été prescrites ; Afin d'éviter un surdosage, il est important de respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre 2 prises en cas d'insuffisance rénale. Cette précaution d'emploi doit être particulièrement respectée par les personnes âgées chez lesquelles l'élimination hépatique et rénale est souvent diminuée ;
- Vous ne devez jamais prendre votre médicament avec de l'alcool, avec un sédatif, tranquillisant ou un autre médicament contenant du paracétamol ;
- Si vous ne l'avez déjà fait, vous devez bien lire la notice du médicament et suivre les instructions mentionnées ;
- Comme tout médicament, ceux contenant du DXP doivent être conservés hors de la vue et de la portée des enfants.

### 7. Après son retrait, comment seront pris en charge les patients traités habituellement ou occasionnellement par l'association DXP/PC ?

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

Lors de ses communications de juin 2009 et juillet 2010, l'Afssaps avait d'ores et déjà souligné la nécessité de ne pas instaurer de nouveau traitement avec du DXP et de procéder à la réévaluation du traitement des patients sous DXP.

Afin d'aider les médecins à trouver la solution de remplacement la plus adaptée à chaque patient, l'Afssaps a mis en place un groupe d'experts afin d'émettre de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la douleur chez l'adulte. Ces recommandations actualisées ont été finalisées en novembre 2010 et peuvent être consultées sur le site Internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point>).

## **8. Quelles sont les précautions à prendre au moment du changement de traitement antalgique ?**

Il est, avant tout, indispensable de se conformer à la prescription de votre médecin.

Par ailleurs, il ne faut pas prendre d'autres médicaments antalgiques sans avis médical, pour éviter notamment le risque de surdosage. En effet, la substance active présente dans le médicament que votre médecin vous a prescrit, telle que le paracétamol, la codéine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, peut être présente dans d'autres médicaments.