

## **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**

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio/destropropoxifene /paracetamolo/caffeina</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>
Grecia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10438 Greece	Romidon	75mg/2ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare, uso endovenoso
Grecia	Norma Hellas S.A. Menandrou 54 Athens 10431 Greece	Zideron	75mg/2ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare, uso endovenoso

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA SOSPENSIONE 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, affinché fosse affrontato questo problema di salute pubblica correlato ai 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, dati il suo basso indice terapeutico e i suoi effetti 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 resi disponibili 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 anche ulteriori conoscenze circa l'efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene. Per una somministrazione unica di 65 mg di destropropoxifene nell'analgia 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 destropropoxifene si sono dimostrati almeno altrettanto efficaci quanto l'associazione fissa di destropropoxifene e paracetamolo.

## **Sicurezza**

Il profilo di sicurezza globale dei medicinali contenenti destropropoxifene 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 per la sicurezza correlata a destropropoxifene è che ha un indice terapeutico molto basso in condizioni d'uso normali: dopo un sovradosaggio compaiono rapidamente aritmie cardiache (non reversibili mediante naloxone) e gli effetti indesiderati associati agli oppioidi (ad esempio la depressione respiratoria), spesso con esito letale (secondo le evidenze, il tasso di letalità è più elevato di quello relativo, ad esempio, agli antidepressivi triciclici).

Dato il basso indice terapeutico, il sovradosaggio accidentale costituisce una possibilità reale in condizioni d'uso normali, specie per i pazienti che assumono determinati medicinali in concomitanza o in caso di associazione con quantità anche ridotte di alcol.

Da quando, nel 2005, il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti destropropoxifene è stato esaminato in Regno Unito, Svezia, Francia e Irlanda, con il conseguente ritiro dal mercato del prodotto in dose prestabilita con associazione di paracetamolo e destropropoxifene in Regno Unito, Svezia e Irlanda, è divenuto disponibile un *corpus* consistente di importanti nuove informazioni sulla sicurezza.

In particolare, i più completi dati nazionali sulla mortalità provenienti dalla Francia, segnatamente risultati di tossicologia forense, hanno dimostrato che il numero di decessi connessi all'impiego di prodotti contenenti destropropoxifene è significativamente più elevato di quello stimato in precedenza.

Del pari, l'analisi di ulteriori dati forniti dall'Alcohol and Drug Research Unit (unità per la ricerca su alcol e droghe) dell'Health Research Board (organo per la ricerca sulla salute) condotta in Irlanda nel 2009 ha rivelato che il numero di decessi connessi a prodotti contenenti destropropoxifene che vengono dichiarati è sensibilmente inferiore a quello effettivo, indicando tassi di mortalità di 15 volte superiori rispetto a quanto segnalato precedentemente.

Inoltre, ricerche svolte nel Regno Unito hanno dimostrato i vantaggi del ritiro del destropropoxifene dal mercato, fornendo chiare prove di un calo del numero dei decessi associati a destropropoxifene, senza tuttavia alcun incremento della mortalità da avvelenamento con altri analgesici comuni.

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 destropropoxifene 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/caffaina) ha avvalorato la grave preoccupazione per la tossicità letale dei medicinali contenenti destropropoxifene in condizioni d'uso normali a causa del loro basso indice terapeutico.

La disponibilità di una formulazione parenterale potrebbe essere considerata un'ulteriore opzione terapeutica, poiché ridurrebbe senza dubbio il rischio di un sovradosaggio accidentale (dovuto all'assunzione di una dose maggiore da parte del paziente, a causa della scarsa efficacia) e intenzionale (a seconda del luogo di conservazione del medicinale). Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che gli oppioidi per uso parenterale comportino altri rischi significativi, quali abuso/dipendenza e diversione, anch'essi altamente preoccupanti.

### **Misure di riduzione del rischio**

Le misure di riduzione del rischio proposte dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio comprendevano la restrizione dell'uso del prodotto (ossia modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto volte a restringere la popolazione dei pazienti e una riduzione delle dimensioni delle confezioni), la modifica della posologia (ad esempio riduzione della posologia nella popolazione anziana) e l'aggiunta di ulteriori avvertenze (ad esempio su impiego concomitante con l'assunzione di alcol, dipendenza e tolleranza, combinazione con altri analgesici ad azione centrale e sovradosaggio nei bambini).

Tuttavia, non si è tenuto conto della necessità di dati nazionali sulla mortalità, in particolare dati di medicina legale, per assicurare il funzionamento delle misure di riduzione del rischio: non è possibile utilizzare dati raccolti di routine (segnalazioni spontanee) per valutare l'efficacia delle misure di riduzione del rischio, a causa della significativa insufficienza di segnalazioni di eventi anche gravi, incluso il decesso. Inoltre, in alcuni Stati membri la raccolta di dati rilevanti ai fini del deferimento ai sensi dell'articolo 31 era stata difficile e dispendiosa in termini di tempo, rendendo difficoltoso e, nel medio periodo, inattuabile il monitoraggio dell'efficacia delle attività di riduzione del rischio in tali paesi.

A prescindere dalle avvertenze rafforzate, e dalle più estese controindicazioni, proposte da diversi titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, le altre proposte di modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei fogli illustrativi (ad esempio, per quanto riguarda l'indicazione) riflettevano le variazioni esistenti in Europa ed erano spesso intrinsecamente incoerenti.

### **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 condizioni d'uso normali 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 mostrato nel complesso un numero significativo di decessi in cui il destropropoxifene è presente a livelli tossici. Una percentuale notevole dei casi di sovradosaggio letale è accidentale (si verifica in condizioni d'uso normali, per le indicazioni analgesiche autorizzate) e ha, da sola, un impatto significativo sulla salute pubblica.

In considerazione del complesso contesto in cui si sono verificati i casi di sovradosaggio letale in condizioni d'uso normali, nonché del basso indice terapeutico e della potenzialità di decessi in tempi ristretti, il CHMP ha ritenuto che le misure proposte per la riduzione del rischio prima menzionate, riguardanti 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.

Sebbene una formulazione parenterale di destropropoxifene possa essere considerata un'ulteriore opzione terapeutica, gli oppioidi per uso parenterale comportano altri rischi significativi, quali abuso/dipendenza e diversione, difficilmente giustificabili in questo caso, data la mancanza di prove sull'efficacia.

Sulla base della limitata efficacia e del significativo rischio di sovradosaggio letale (specie accidentale), il CHMP ha ritenuto 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 delle autorizzazioni 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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio nell'ambito di esplicazioni scritte e orali, il CHMP ha ritenuto che la concezione dello studio clinico proposto per dimostrare la maggiore efficacia della combinazione di destropropoxifene e paracetamolo rispetto al paracetamolo da solo non fosse corretta; anche uno studio adeguatamente concepito non avrebbe modificato il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene in considerazione 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.

Nonostante il rischio di sovradosaggio letale, il CHMP ha considerato che tale rischio sia limitato per i medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale, data la somministrazione in ambito ospedaliero (da parte di operatori sanitari), la classificazione di questi medicinali come narcotici soggetti a prescrizione (nello Stato membro in cui il prodotto è autorizzato) e la mancanza di prove di sovradosaggio letale, specie accidentale. Tuttavia, il CHMP ha tenuto conto anche dell'indice terapeutico comprovatamente basso nonché di altri rischi noti associati all'uso di oppioidi per uso parenterale e potenzialmente connessi all'impiego di destropropoxifene per via parenterale quali abuso e dipendenza, e

poiché l'efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale non è stata stabilita, ha concluso che il rapporto rischi/benefici di tali medicinali era negativo e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio entro 15 mesi dalla decisione della Commissione, al fine di consentire agli operatori sanitari di predisporre l'eventuale passaggio all'utilizzo di alternative. Affinché la sospensione venga revocata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire le prove dell'esistenza di una popolazione di pazienti per la quale il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale sia positivo.

## **MOTIVI PER LA SOSPENSIONE 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 all'immissione in commercio il 15 luglio 2009, le informazioni fornite dai titolari all'immissione in commercio nell'ambito di esplicazioni orali il 20 ottobre 2009 e la discussione scientifica in seno al comitato stesso;

- il comitato ha considerato che l'efficacia dei medicinali contenenti destropropoxifene ad uso parenterale non è stata stabilita;

- il comitato ha esaminato il rischio di sovradosaggio letale con destropropoxifene e ha considerato che tale rischio sia limitato per i medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale, tenendo conto della somministrazione in ambito ospedaliero (da parte di operatori sanitari) e della classificazione di questi medicinali come narcotici soggetti a prescrizione (nello Stato membro in cui il prodotto è autorizzato). Tuttavia, il CHMP ha preso atto del basso indice terapeutico dei prodotti contenenti destropropoxifene e ha considerato anche altri rischi noti associati all'uso di oppioidi per via parenterale come il rischio di abuso e dipendenza;

- il comitato ha concluso che i rischi associati all'utilizzo dei medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale nel trattamento di manifestazioni dolorose sono superiori ai benefici potenziali poiché l'efficacia non è stata dimostrata.

Il CHMP, avendo esaminato la questione così come presentata nell'allegata relazione di valutazione condotta durante la procedura di deferimento, ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali per uso parenterale di cui all'allegato I, da effettuarsi entro 15 mesi dalla decisione della Commissione al fine di permettere agli operatori sanitari di predisporre l'eventuale passaggio all'utilizzo di alternative. Affinché la sospensione venga revocata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire le prove dell'esistenza di una popolazione di pazienti per la quale il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale sia positivo.

**ALLEGATO III**  
**CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE**

Affinché la sospensione venga revocata, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero fornire alle autorità nazionali competenti i seguenti elementi:

- prove dell'esistenza di una popolazione di pazienti per la quale il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti destropropoxifene per uso parenterale sia positivo.