

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/paracetamol/cafeína</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Bélgica	Laboratories SMB s.a. 26-28 Rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene smb	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
Chipre	Remedica LTD PO Box 51706 3508 Lemesos Cyprus	Destirol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	Interpak LTD PO Box 51166 3502 Lemesos Cyprus	Dologesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
Chipre	Phadisco LTD PO Box 22173 1518 Lefkosia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol almus	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene Paracetamol arrow	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol Biogalenique	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Sanofi- aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Supositório	Via rectal
França	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene Paracetamol biogaran	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Bouchara Recordati 68, rue Marjolin, BP 67 92302 Levallois-Perret Cedex France	Dioalgo	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Chemical Farma 3 quai Louis Blériot 75016 PARIS France	Dextroref	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Dci Pharma 180, rue Eugène Avinée 59120 Loos France	Dextropropoxyphene Paracetamol dci Pharma	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	EG Labo - Laboratoires EuroGenerics "Le Quintet" bâtiment A 12, rue Danjou 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol eg	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Expanpharm International 6, rue de la Rochefoucauld 16000 Angoulême France	Dextropropoxyphene Paracetamol Expanpharm	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Substipharm 8 Rue Bellini 75116 Paris France	Dextropropoxyphene Paracetamol hexal	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Teva Santé Le Palatin 1 1 cours du Triangle 92936 Paris La Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol ivax	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Labo Concept Pharm 26, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry Sur Seine France	Dextropropoxyphene Paracetamol isomed	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Qualimed 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol qualimed	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Ranbaxy Pharmacie Generiques 11-15 Quai de Dion Bouton 92800 Puteaux France	Dextropropoxyphene Paracetamol rpg	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Laboratoires Alter 3, avenue de la Baltique ZI de Courtaboeuf 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene Paracetamol alter	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13, boulevard Romain Rolland75014 Paris France	Di-antalvic	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Laboratoires Therabel Lucien Pharma 19 Rue Alphone de Neuville 75017 Paris France	Di dolko	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Leurquin Mediolanum 68-88, rue Louis Ampère 93330 Neuilly-sur-Marne France	Talvidol	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene Paracetamol Mylan	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Ratiopharm GmbH Graf Arco Strasse 3 89079 Ulm Germany	Dextropropoxyphene Paracetamol Ratiopharm	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol G Gam	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sandoz	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Teva Santé Le Palatin 1 1, cours du Triangle 92936 Paris la Défense Cedex France	Dextropropoxyphene Paracetamol Teva	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sodephar 176, rue de l'Arbrisseau 59000 Lille France	Dextropropoxyphene Paracetamol Sodephar	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dextropropoxyphene Paracetamol Actavis	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Actavis France Centre d'Affaires la Boursidière 92357 le Plessis-Robinson France	Dexap	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dialgirex	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol Theraplix	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
França	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	Cápsula	Via oral
França	Alter 3, avenue de la Baltique 91140 Villebon Sur Yvette France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Alter	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Almus	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Arrow	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Arrow Generiques 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Offilink	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Plus Pharmacie 26, boulevard Paul Vaillant- Couturier 94200 Ivry-sur-Seine France	Dextropropoxyphene / Paracetamol / Cafeine Isomed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Biogaran 15, boulevard Charles de Gaulle 92700 Colombes France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Biogaran	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Eg Labo - Laboratoires EUROGENERICS "Le Quintet" - bâtiment A 92517 Boulogne Billancourt Cedex France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Eg	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	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	Comprimido	Via oral
França	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Mylan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Mylan SAS 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/Cafeine Mylan Pharma	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Qualimed (Lyon) 117 Allée des Parcs 69800 Saint Priest France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Qualimed	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Laboratoire Ratiopharm 19, boulevard Paul Vaillant Couturier 94200 Ivry sur Seine France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Ratiopharm	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92593 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine G Gam	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Sandoz 49, avenue Georges Pompidou 92300 Levallois-Perret France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Sandoz	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	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	Comprimido	Via oral
França	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	Comprimido	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/caféina</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
França	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Propofan	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
França	Sanofi-aventis France 1-13 Bd Romain Rolland 75014 Paris France	Dextropropoxyphene/ Paracetamol/ Cafeine Winthrop	27 mg/400 mg/30 mg	Comprimido	Via oral
Luxemburgo	S.M.B 26-28 rue de la Pastorale B-1080 Bruxelles Belgium	Algophene	30 mg/400 mg	Cápsula	Via oral
Malta	Medochemie LTD Medochemie Building 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cyprus	Medonol	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
Malta	Phadisco Ltd 185 Giannou Kranidioti Avenue CY-2235 Latsia Cyprus	Distalgesic	32.5 mg/325 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Actavis group hf Dalshraun 1 220 Hafnafjordur Iceland	Aporex	70 mg/400 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Ferraz Lynce S.A Rua Consiglieri Pedroso 123 Queluz de Baixo Apartado 1001 2731 901 Barcarena Portugal	Algifene	25 mg/300 mg	Comprimido revestido	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem/dextropropoxifeno/paracetamol/cafeína</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Bélgica	Pfizer s-a. Boulevard de la Plaine 111050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin	65 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca	Dansk Lægemiddelforsyning DLF ApS, Lodshusvej 11, DK-4230 Skælskør Denmark	Abalgin retard	150 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Copenhagen K Denmark	Doloxene	100 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin	65 mg	Cápsula	Via oral
Finlândia	Alternova A/S, Lodshusvej 11 4230 Skaelskoer Denmark	Abalgin retard	150 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
França	Sanofi Aventis France 1-13 boulevard Romain Rolland 75014 Paris France	Antalvic adultes	65mg	Comprimido	Via oral

**Medicamentos que contêm dextropropoxifeno com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem/dextropropoxifeno/ paracetamol/cafeína</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Stargen Ltd Favierou 48 Athens 10439 Greece	Romidon	65 mg	Cápsula	Via oral
Luxemburgo	PFIZER s-a. Boulevard de la Plaine 11 1050 Bruxelles Belgium	Depronal	150 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Nederlands	Depronal	150 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral
Espanha	Parke Davis, S.L. Avda. de Europa, 20 B. Parque Empresarial La Moraleja; Alcobendas; 28108 Madrid, España	Deprancol a.s.	150 mg	Cápsula de libertação prolongada	Via oral
Suécia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	50 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	Meda AB, Box 906 170 09 Solna Sweden	Doloxene	100 mg	Cápsula	Via oral
Suécia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	50 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	BioPhausia AB, Blasieholmsgatan 2 111 48 Stockholm Sweden	Dexofen	100 mg	Comprimido	Via oral

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RETIRADA DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

## **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

### **RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS QUE CONTÊM DEXTROPROPOXIFENO (ver Anexo I)**

Os medicamentos que contêm dextropropoxifeno (como componente único ou em combinação com paracetamol ou paracetamol/caféina) são utilizados no tratamento sintomático da dor e encontram-se actualmente autorizados em vários Estados-Membros. As indicações autorizadas divergem consideravelmente entre os Estados-Membros, variando entre “dor moderada a grave”, “dor ligeira a moderada” e “dores agudas e crónicas com origens diversas”.

Com base na evidência de efeitos prejudiciais incluída em comunicações de sobredosagens fatais, nas divergências a nível das revisões de segurança e nas acções regulamentares anteriores tomadas por vários Estados-Membros, a Comissão Europeia iniciou um procedimento de arbitragem ao abrigo do n.º 2 do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, de modo a abordar esta questão de saúde pública, em relação a medicamentos que contêm dextropropoxifeno e paracetamol, tendo por conseguinte remetido a questão ao CHMP em 30 de Novembro de 2007.

Em 31 de Março de 2009, após ter analisado as preocupações maiores apresentadas pelo CHMP relativamente à toxicidade do dextropropoxifeno, dado o seu índice terapêutico estreito e os seus efeitos adversos sobre o sistema cardio-respiratório, assim como a ausência de dados relativos à utilização de medicamentos em que o dextropropoxifeno é o componente único, a Comissão Europeia decidiu alargar o âmbito do procedimento de arbitragem de modo a incluir também os medicamentos autorizados que contêm apenas dextropropoxifeno.

Para abordar as preocupações acima referidas, o CHMP reviu os dados apresentados pelos titulares das AIM e os dados disponibilizados pelos Estados-Membros em relação a intoxicações envolvendo o dextropropoxifeno e a investigação de mortes suspeitas nos respectivos países.

#### **Eficácia**

Os dados de eficácia disponíveis são limitados devido a insuficiências metodológicas, tais como a ausência do cálculo do tamanho da amostra na maioria dos estudos sobre a dor aguda realizados em dupla ocultação e a ausência de dados de eficácia a longo prazo que sustentem a utilização de combinações de dose fixa de dextropropoxifeno e paracetamol como tratamento prolongado.

Apesar de as meta-análises disponíveis incluírem principalmente estudos de dose única, estes dados proporcionaram também outras informações sobre a eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno. Relativamente a uma dose única de dextropropoxifeno 65 mg na dor pós-operatória, o número que foi necessário tratar para se obter um benefício de alívio da dor de pelo menos 50 % foi 7,7 (intervalo de confiança de 95 % 4,6 a 22), quando comparado com o placebo num período de 4-6 horas. Isto significa que um em cada oito indivíduos com dor de intensidade moderada a grave experimentaria pelo menos um alívio de 50 % da dor com dextropropoxifeno 65 mg, o que não aconteceria com o placebo. Para a dose equivalente de dextropropoxifeno combinado com paracetamol 650 mg, o NNT foi de 4,4 (3,5 a 5,6) em comparação com o placebo, indicando uma eficácia superior.

Na dor aguda, a combinação fixa de dextropropoxifeno e paracetamol parece ser um analgésico eficaz; este resultado seria expectável, dado que o paracetamol é por si só um analgésico eficaz. No entanto, não existem evidências claras, com base em ensaios clínicos, de uma eficácia superior da combinação de dextropropoxifeno e paracetamol em comparação com doses terapêuticas normais de paracetamol como

componente único, dado que os ensaios que sugeriram a superioridade em relação ao paracetamol utilizaram doses subterapêuticas deste fármaco. O ibuprofeno também demonstrou uma eficácia superior, como dose única, na gestão da dor pós-operatória grave, sendo o tramadol igualmente eficaz neste cenário.

Na dor crónica, outras combinações de paracetamol e um opióide (tal como a combinação de dose fixa de paracetamol e fosfato de codeína), ou uma combinação de um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) e de um opióide diferente do dextropropoxifeno, demonstraram ser pelo menos tão eficazes quanto a combinação fixa de dextropropoxifeno e paracetamol.

## **Segurança**

O perfil geral de segurança dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno baseia-se numa extensa experiência pós-comercialização (de mais de 40 anos).

As reacções adversas fatais comunicadas com maior frequência incluíram afecções hepatobiliares, afecções dos tecidos cutâneos, perturbações gerais, doenças do sangue e do sistema linfático, doenças do sistema nervoso, doenças gastrointestinais e cardiopatias.

No entanto, a principal preocupação a nível da segurança relacionada com o dextropropoxifeno deve-se ao facto de, em condições normais de utilização, o seu índice terapêutico ser muito estreito: na sequência de uma sobredosagem, as arritmias cardíacas (que não podem ser revertidas com naloxona) e os efeitos secundários opióides (tal como depressão respiratória) manifestam-se rapidamente e são frequentemente fatais – existem evidências de que a taxa de mortalidade por caso é superior, por exemplo, à dos antidepressivos tricíclicos.

O índice terapêutico estreito significa que uma sobredosagem acidental é uma possibilidade real em condições normais de utilização, em particular em doentes que tomam determinados fármacos de forma concomitante ou quando associado a uma quantidade mesmo que pequena de álcool.

Desde que, em 2005, foram realizadas as revisões de benefício/risco relativas a medicamentos contendo dextropropoxifeno no Reino Unido, na Suécia, em França e na Irlanda – na sequência das quais o medicamento com a combinação de dose fixa (paracetamol + dextropropoxifeno) foi retirado do mercado no Reino Unido, Suécia e Irlanda – encontra-se actualmente disponível um corpo substancial de novas informações sobre a segurança.

Em particular, os dados de mortalidade mais abrangentes a nível nacional provenientes da França, mais especificamente os resultados toxicológicos forenses, proporcionaram evidências de um número significativamente superior de mortes associadas à utilização de medicamentos contendo dextropropoxifeno, comparativamente com o estimado anteriormente.

Da mesma forma, na Irlanda, uma análise realizada em 2009 de dados suplementares provenientes da *Alcohol and Drug Research Unit* do *Health Research Board*, revelou uma deficiência significativa a nível das comunicações de mortes associadas a medicamentos contendo dextropropoxifeno, indicando taxas de mortalidade quinze vezes superiores às comunicadas anteriormente.

Uma pesquisa realizada no Reino Unido demonstrou igualmente os benefícios da retirada de dextropropoxifeno do mercado – com uma evidência clara de um declínio do número de mortes associadas ao dextropropoxifeno, não acompanhado por qualquer aumento da mortalidade causada por envenenamento com outros analgésicos comuns.

Depois da revisão de todos os dados disponíveis, o CHMP considerou que os diferentes valores proporcionados pelas fontes dos dados (comunicações espontâneas, centros forenses e antivenenos, estatísticas de mortalidade nacionais) demonstravam, em geral, um número significativo de mortes em que o dextropropoxifeno se encontrava presente em níveis tóxicos.

Com base nas fontes de dados disponíveis, o CHMP considerou que a comunicação espontânea subestimava significativamente o número de mortes comunicadas associadas ao dextropropoxifeno. O CHMP considerou também que, nesta situação, os dados recolhidos dos centros antivenenos nacionais têm limitações, dado que o dextropropoxifeno pode causar uma morte extremamente rápida (em menos de uma hora); se um doente morre antes de receber atenção médica, é pouco provável que o centro antivenenos seja contactado. Devido a este facto, os dados mais fiáveis provêm da análise forense e das estatísticas de mortalidade nacionais. Uma revisão completa dos casos de sobredosagem fatal associados ao dextropropoxifeno (isolado ou em combinação com paracetamol/caféina) apoiava a preocupação maior relativa à toxicidade fatal de medicamentos que contêm dextropropoxifeno em condições normais de utilização, devido ao seu índice terapêutico estreito.

### **Medidas de minimização dos riscos**

As medidas de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM incluíam a restrição da utilização do medicamento (i.e. alterações ao RCM de modo a restringir a população; redução do tamanho da embalagem), a modificação da posologia (p. ex. a redução da posologia na população idosa) e a inclusão de advertências adicionais quanto à segurança (p. ex. sobre a utilização em associação com álcool, a dependência e a tolerância, a associação com outros analgésicos de acção central e a sobredosagem em crianças).

No entanto, não foi tida em conta a necessidade da obtenção de dados de mortalidade nacionais, em particular dados de patologia forense, de modo a assegurar que quaisquer medidas de minimização dos riscos estão a ser bem sucedidas: não é possível utilizar os dados de rotina recolhidos (espontâneos) para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos, dadas as insuficiências significativas a nível da comunicação, inclusivamente a nível da comunicação relativa a eventos adversos graves, incluindo a morte. Além disso, em alguns Estados-Membros, foi difícil e moroso agregar os dados relevantes para utilização no procedimento ao abrigo do artigo 31.º, sendo a monitorização da eficácia das actividades de minimização dos riscos nesses países pouco prática e, a médio prazo, até impraticável.

Para além das advertências reforçadas e das contra-indicações mais extensas propostas por vários titulares das AIM, as outras propostas para a alteração dos RCM e dos FI – por exemplo, em relação à indicação – reflectiam as variações existentes a nível europeu e, muitas vezes, não apresentavam consistência interna: por exemplo, a proposta de que a dor crónica deveria ser explicitamente contra-indicada no contexto de um RCM contendo igualmente instruções relacionadas com a prescrição repetida “que não deve exceder os três meses”.

Uma medida possível para a minimização dos riscos, um tamanho de embalagem reduzido (p. ex. embalagens com, no máximo, 10 comprimidos), não terá provavelmente um benefício significativo na minimização dos riscos dado que a dose letal (em particular quando tomada com álcool) é inferior a 10 comprimidos. Além disso, não é provável que um tamanho de embalagem mais reduzido resulte na redução da quantidade de medicamento armazenado em casa, dado que é bem possível que um doente tratado para a dor crónica receba uma quantidade suficiente para um mês de cada vez.

De modo semelhante, é pouco provável que as propostas relativas à limitação de cada prescrição para, no máximo, 15 dias ou um mês, até que seja necessária a revisão pelo médico que a prescreve, tenham qualquer benefício significativo quanto à minimização dos riscos: o doente continuará a ter acesso a uma quantidade significativamente elevada, superior à dose letal.

### **Benefício/risco**

Os dados disponíveis demonstraram apenas uma eficácia limitada dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno no tratamento sintomático da dor. Apesar de estes medicamentos serem considerados úteis, por alguns doentes, na gestão da dor, os resultados dos ensaios clínicos não proporcionam evidência da eficácia superior do dextropropoxifeno isolado ou em combinação com paracetamol, quando comparado com doses terapêuticas normais de analgésicos simples. Além do mais, a inexistência de dados de eficácia a longo prazo não permitiu tirar conclusões definitivas acerca da eficácia dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno como tratamento de longo prazo.

Apesar de as comunicações espontâneas sugerirem que o alerta de segurança no que respeita à sobredosagem não era significativo, outros dados, mais completos, em particular dos centros forenses e das estatísticas de mortalidade nacionais, confirmaram que o risco de sobredosagem acidental fatal em condições normais de utilização associado a medicamentos que contêm dextropropoxifeno constitui uma preocupação maior, principalmente devido ao seu índice terapêutico estreito e à elevada mortalidade por caso. Os diferentes valores proporcionados pelas fontes de dados disponíveis (comunicações espontâneas, centros forenses e antivenenos, estatísticas de mortalidade nacionais) revelaram, em geral, um número significativo de mortes em que o dextropropoxifeno se encontrava presente em níveis tóxicos. Uma proporção substancial das sobredosagens fatais é acidental – ocorrendo em condições normais de utilização relativas à indicação autorizada de dor – existindo um impacto significativo a nível da saúde pública no que respeita a estes casos tomados isoladamente.

Tendo em consideração o contexto complexo no qual os casos de sobredosagem fatal ocorreram em condições normais de utilização e, tendo em vista o índice terapêutico estreito do medicamento e o seu potencial de causar uma morte rápida, o CHMP considerou que as actividades de minimização do risco acima propostas relativas à limitação da indicação, à redução dos tamanhos das embalagens e/ou à introdução de advertências adicionais quanto à segurança e contra-indicações (incluindo as que vão além da Informação sobre o medicamento) não reduziram os riscos para um nível aceitável.

Com base na eficácia limitada e no risco significativo de sobredosagem fatal (em particular a sobredosagem acidental), o CHMP considerou que o perfil de benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno era negativo. Por conseguinte, o CHMP recomendou a retirada de todas as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm dextropropoxifeno.

Um grupo de titulares de AIM discordou do parecer recomendando a retirada das autorizações de introdução no mercado e solicitou o seu reexame.

O CPMP, tendo analisado os fundamentos do pedido de reexame do parecer apresentados, por escrito e oralmente, pelo referido grupo de titulares de AIM, considerou que o desenho do estudo clínico destinado a demonstrar a superioridade da eficácia da combinação dextropropoxifeno/paracetamol relativamente ao paracetamol isoladamente apresentava lacunas, e que mesmo um estudo bem desenhado não alterava o perfil benefício/risco de medicamentos que contêm dextropropoxifeno, tendo em consideração o seu índice terapêutico estreito.

Por conseguinte, o CHMP concluiu, por maioria dos seus membros, que o perfil benefício/risco dos medicamentos que contêm dextropropoxifeno é negativo e que o seu parecer de 25 de Junho de 2009 sobre os medicamentos contendo dextropropoxifeno para uso oral/rectal não seria revisto; recomendou a retirada das autorizações de introdução no mercado, a entrar em efeito nos 15 meses seguintes à Decisão da Comissão, para permitir a alteração da terapêutica dos doentes para alternativas mais seguras, dada a extensa utilização clínica de medicamentos que contêm dextropropoxifeno e o vasto número de doentes a eles expostos em alguns Estados-Membros.

## FUNDAMENTOS DA RETIRADA DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O CHMP,

- considerando o procedimento de arbitragem, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativo aos medicamentos que contêm dextropropoxifeno,

- considerando a avaliação dos fundamentos do pedido de reexame apresentados por um grupo de titulares de AIM em 15 de Julho de 2009, bem como das informações apresentadas pelos titulares de AIM por ocasião de explicações orais em 20 de Outubro de 2009, e tendo em conta os debates em sede do Comité,

- considerando que os medicamentos que contêm dextropropoxifeno apenas demonstraram uma eficácia limitada no tratamento sintomático da dor,

- considerando igualmente o número significativo de mortes comunicadas em que o dextropropoxifeno se encontra presente em níveis tóxicos, confirmando assim que o risco de sobredosagem acidental fatal associado a medicamentos que contêm dextropropoxifeno, bem como o seu índice terapêutico estreito, são causas importantes de preocupação,

- concluiu, face aos dados disponíveis, que o risco de sobredosagem acidental fatal associado à utilização de medicamentos que contêm dextropropoxifeno no tratamento sintomático da dor é superior aos seus benefícios limitados. Além disso, o Comité considerou que as actividades de minimização do risco propostas não reduzem os riscos para um nível aceitável.

O CHMP, após ter analisado a questão, tal como consta do relatório de avaliação em apêndice, recomendou a retirada de todas as Autorizações de Introdução no Mercado relativas a todos os medicamentos para uso oral/rectal indicados no Anexo I, a entrar em efeito nos 15 meses seguintes à Decisão da Comissão, em particular para permitir a alteração da terapêutica dos doentes para alternativas mais seguras, dada a extensa utilização clínica de medicamentos que contêm dextropropoxifeno e a ampla exposição dos doentes em alguns Estados-Membros.