



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten

ONZE REF.

DATUM

**28 JUNI 2011**

CONTACT AFDELING VIGILANTIE: VIRGINIE CHARTIER

TEL.: 02/ 524 83 67

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

CONTACT JURIDISCHE AFDELING: ANNE WESPES

TEL.: 02/ 524 83 70

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

FAX: 02/ 524 83 01

**Aan alle officina-apothekers**

**Betreft: BESLISSING TOT SCHORSING VAN DE AFLEVERING VAN  
GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK OP BASIS VAN  
DEXTROPROPOXYFEEN**

Deze beslissing richt zich tot:

- PFIZER NV voor het geneesmiddel DEPRONAL 150 mg (capsules met verlengde afgifte) – vergunningsnr. 241 IS 82 F 5;
- Laboratoires SMB voor het geneesmiddel ALGOPHENE – vergunningsnr. 0465 S 0135 F 004;
- alle officina-apothekers.

Gelet op de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, inzonderheid artikel 8;

Overwegende de volgende elementen:

- In haar beslissing van 14 juni 2010 betreffende, in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad, de vergunningen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel voor menselijk gebruik op basis van het actief bestanddeel “dextropropoxyfeen”, besliste de **Europese Commissie** dat het noodzakelijk was om, ter bescherming van de volksgezondheid, de vergunningen voor het in de handel brengen (“VHB”) van geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen in te trekken; de intrekking van deze geneesmiddelen moet plaatsvinden binnen vijftien maanden, namelijk tegen eind september 2011;

- De beslissing van de Europese Commissie steunt op het advies van het Europees Geneesmiddelenbureau (“EMA”), geformuleerd door het **Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik** (“CHMP”) op 18 maart 2010; in zijn wetenschappelijke conclusies oordeelde het CHMP dat de risico-batenverhouding van geneesmiddelen met dextropropoxyfeen negatief was rekening houdend met de volgende elementen (Bijlage II bij de beslissing van de Commissie):
  - **Betreffende de doeltreffendheid:** geneesmiddelen met dextropropoxyfeen hebben slechts een beperkte doeltreffendheid in het kader van symptomatische pijnbehandeling:
    - resultaten van klinische studies leveren geen bewijs van een grotere doeltreffendheid van dextropropoxyfeen, alleen of in combinatie met paracetamol, in vergelijking met de normale therapeutische doses van een enkelvoudige pijnstiller;
    - het gebrek aan gegevens betreffende de doeltreffendheid op lange termijn laat niet toe om definitieve conclusies te trekken over de doeltreffendheid van geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen gebruikt als langetermijnbehandeling (p.17);
  - **Betreffende de veiligheid:** uit verschillende bronnen (spontane meldingen, forensische analyses, antigifcentra, nationale sterfstatistieken) blijkt dat geneesmiddelen met dextropropoxyfeen belangrijke problemen veroorzaken:
    - de vaakst gerapporteerde bijwerkingen met fatale afloop zijn lever- en galaandoeningen, huidaandoeningen, algemene aandoeningen, bloed- en lymfestelselaandoeningen, zenuwstelselaandoeningen, maagdarmsstelselaandoeningen en hartaandoeningen (p.15);
    - in een groot aantal sterfgevallen werden toxische hoeveelheden dextropropoxyfeen vastgesteld (p.16);
    - gezien de zeer smalle therapeutische breedte van dextropropoxyfeen in normale gebruiksomstandigheden, is een aanzienlijk gedeelte van de fatale overdosissen accidenteel; dat betekent dat deze optreden in normale gebruiksomstandigheden en voor de vergunde indicatie (pijn), in het bijzonder bij patiënten met bepaalde gelijktijdige medicatie of in combinatie met zelfs een kleine hoeveelheid alcohol (p.15);
    - na overdosering treden snel hartritmestoornissen (die niet altijd reversibel zijn) en voor opioïden kenmerkende bijwerkingen (zoals ademhalingsdepressie) op, die vaak fataal zijn (p.15);

- **Betreffende de risico-batenverhouding:** rekening houdend met de hierboven genoemde feiten is het risico van fatale overdosis (inclusief accidentele overdosis) met het gebruik van geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen voor de symptomatische behandeling van pijn, groter dan de beperkte voordelen (p.17);
- **Betreffende de risicobeperkende maatregelen:** gezien de complexe context waarin gevallen van fatale overdosis zijn opgetreden in normale gebruiksomstandigheden, de smalle therapeutische breedte en de kans op een snelle dood, laten de voorgestelde maatregelen om het risico te beperken, zoals de beperking van het gebruik van het geneesmiddel (wijzigingen in de samenvatting van de kenmerken van het product (SKP) om de patiëntenpopulatie te beperken, verkleining van de verpakkingsgrootte), de wijziging van de dosering (verlaging van de dosering bij de oudere patiëntenpopulatie) en de toevoeging van verdere veiligheidswaarschuwingen (bv. wat betreft gelijktijdig gebruik met alcohol, afhankelijkheid en tolerantie, combinatie met andere centraal werkende pijnstillers en overdosering bij kinderen) niet toe om de risico's tot een aanvaardbaar niveau te verminderen (p.16);
- Op 19 november 2010 maakte de FDA (**Food and Drug Administration**) de resultaten bekend van een nieuwe Amerikaanse veiligheidsstudie uit 2009 die als doel had de effecten van normale dosissen propoxyfeen (equivalent van dextropropoxyfeen) op de cardiale elektrofysiologie te evalueren; na deze studie oordeelde de FDA dat de risico's betreffende de veiligheid van deze stof, in de aanbevolen doseringen, groter zijn dan de voordelen ervan in het kader van pijnbestrijding. Daarom vroeg de FDA de farmaceutische firma's om alle geneesmiddelen op basis van propoxyfeen uit de Amerikaanse handel te halen en bevelde ze aan om dergelijke geneesmiddelen niet langer voor te schrijven en te gebruiken: uit de studie was namelijk gebleken dat deze geneesmiddelen een ernstige toxiciteit voor het hart vertonen, zelfs binnen de therapeutische doseringen:
  - propoxyfeen genomen in therapeutische dosering veroorzaakt significante veranderingen van de elektrische activiteit van het hart: verlenging van het PR-interval, verbreding van het QRS-complex en verlenging van het QT-interval: deze veranderingen zijn zichtbaar op het electrocardiogram;
  - deze veranderingen kunnen ernstige hartritmestoornissen veroorzaken;
  - deze studie werd uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers;
  - door de vermindering van de hepatische eliminatie van dextropropoxyfeen en zijn metabooliet, norpropoxyfeen, zijn vooral ouderen en patiënten met nierinsufficiëntie gevoelig voor het effect van geneesmiddelen die hartaritmie veroorzaken;

- Rekening houdend met de nieuwe gegevens uit de studie aangevraagd door de FDA betreffende de cardiovasculaire veiligheid van dextropropoxyfeen, vaardigde de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik op 11 februari 2011 een advies uit waarin ze aanbeveelt om de nodige maatregelen te treffen om de VHB's van geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen in te trekken en de aflevering van deze geneesmiddelen, inclusief magistrale bereidingen, te verbieden vóór de maand september 2011; de Commissie oordeelt dat de risico-batenverhouding van geneesmiddelen op basis van dextropropoxyfeen negatief is om de volgende redenen:
  - dextropropoxyfeen verlengt het QT-interval, wat “torsades de pointes” kan veroorzaken;
  - de doeltreffendheid van dextropropoxyfeen is gering;
  
- Op Belgisch niveau werden de volgende elementen vastgesteld:
  - het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking kreeg onder meer melding van de volgende bijwerkingen: misselijkheid, braken, duizeligheid, hallucinaties, Quincke-oedeem, huiduitslag, leverproblemen (cholestatische, cytolytische of gemengde hepatitis), plotse dood na een hersenbloeding;
  - het hepatotoxische effect van dextropropoxyfeen kan te wijten zijn aan zowel herhaaldelijk als chronisch gebruik;
  - de hepatotoxische effecten van dextropropoxyfeen zijn bijzonder frequent bij vrouwen en ouderen;
  - de interactie van dextropropoxyfeen met alcohol kan ernstige gevolgen voor de gezondheid hebben (farmacokinetische interactie, potentieel dodelijke ademhalingsdepressie);



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten

**In toepassing van artikel 8 van de wet op de geneesmiddelen HEB IK BESLOTEN:**

- de aflevering van vergunde geneesmiddelen voor menselijk gebruik op basis van dextropropoxyfeen te schorsen tot de datum van definitieve intrekking van de VHB van deze geneesmiddelen;
- de aflevering van magistrale bereidingen voor menselijk gebruik op basis van dextropropoxyfeen voor onbepaalde tijd te schorsen;

**Om de volgende REDENEN:**

- Gezien de elementen uiteengezet in de considerans, is de risico-batenverhouding uitgesproken negatief in normale gebruiksomstandigheden:
  - Betreffende de voordelen: de doeltreffendheid van dextropropoxyfeen, alleen gebruikt of in combinatie met paracetamol, is gering;
  - Betreffende het risico: dextropropoxyfeen is zeer toxisch en veroorzaakt ernstige bijwerkingen die fataal kunnen zijn vanwege de kans op verlenging van het QT-interval en hartritmestoornissen, of zelfs torsades de pointes;
  - Betreffende de gebruiksomstandigheden: deze toxiciteit komt zelfs voor bij normale therapeutische doseringen;
- De urgentie is gerechtvaardigd om de volgende redenen:
  - De dood ten gevolge van het gebruik van dextropropoxyfeen kan zeer snel optreden (in minder dan één uur);
  - De recente studie van de FDA brengt nieuwe elementen aan het licht: ze levert het formele bewijs van de toxiciteit van dextropropoxyfeen op de hartactiviteit en toont aan dat deze hartrisico's niet enkel risicopatiënten maar ook gezonde patiënten treffen.



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen  
en Gezondheidsproducten

In toepassing van artikel 113, § 1 van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik moeten de personen die geneesmiddelen voor menselijk gebruik op basis van dextropropoxyfeen in de handel hebben gebracht, deze geneesmiddelen, inclusief monsters, onmiddellijk en op eigen kosten uit de handel nemen en ter beschikking van het FAGG houden.

In toepassing van artikel 113, § 2 van het voornoemde koninklijk besluit van 14 december 2006 moeten de houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik op basis van dextropropoxyfeen het FAGG op de hoogte brengen van elke stap die door hen ondernomen wordt om de betrokken geneesmiddelen uit de handel te nemen en van de redenen van die stappen.

Bij onenigheid over deze beslissing kan, overeenkomstig artikel 19 van de gecoördineerde wetten op de Raad van State, beroep worden ingesteld bij de Raad van State, zonder dat dit beroep de onderhavige beslissing opschort. Het beroep moet binnen een termijn van 60 dagen vanaf de datum van ontvangst van deze beslissing worden ingesteld op straffe van niet-ontvankelijkheid, en dit, onder de vorm van een geschreven en ondertekend verzoekschrift. Het verzoekschrift moet worden gericht aan de Eerste Voorzitter van de Raad van State, Wetenschapsstraat 33 te 1040 Brussel.

Xavier DE CUYPER

Administrateur-generaal