

Sur la proposition du Ministre de la Justice,

Nous avons arrêté et arrêtons :

Article 1^{er}. Dans le tableau des audiences des justices de paix annexé à l'arrêté royal du 10 août 2001 déterminant le nombre, les jours et la durée des audiences ordinaires des justices de paix et des tribunaux de police du Royaume, la ligne relative au canton de Boom, est remplacée par la ligne suivante :

Boom	Boom	1 per week 1 par semaine	Donnerdag om 9 u 30 m Jeudi à 9 h 30 m
------	------	-----------------------------	---

Art. 2. Le présent arrêté entre en vigueur le 1^{er} janvier 2012.

Art. 3. Le Ministre qui a la Justice dans ses attributions est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à Bruxelles, le 1^{er} juillet 2011.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Justice,
S. DE CLERCK

Op de voordracht van de Minister van Justitie,

Hebben Wij besloten en besluiten Wij :

Artikel 1. De rij betreffende het kanton Boom, van de tabel met de zittingen van de vrederechten gevoegd bij het koninklijk besluit van 10 augustus 2001 tot vaststelling van het aantal, de dagen en de duur van de gewone zittingen van de vrederechten en van de politierechtbanken van het Rijk, wordt vervangen als volgt:

Art. 2. Dit besluit treedt in werking op 1 januari 2012.

Art. 3. De Minister bevoegd voor Justitie is belast met de uitvoering van dit besluit.

Gegeven te Brussel, 1 juli 2011.

ALBERT

Van Koningswege :
De Minister van Justitie,
S. DE CLERCK

AGENCE FEDERALE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTE

F. 2011 — 1852

[C — 2011/18262]

Décision de suspension de la délivrance des médicaments à usage humain à base de dextropropoxyphène

Les destinataires de la présente décision sont :

— PFIZER SA pour le médicament DEPRONAL 150 mg (gélules à action prolongée) – n° d'autorisation 241 IS 82 F 5;

— Laboratoires SMB pour le médicament ALGOPHENE – n° d'autorisation 0465 S 0135 F 004;

— tous les pharmaciens d'officine.

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, en particulier l'article 8;

Considérant les éléments suivants :

■ Dans sa décision du 14 juin 2010 concernant, dans le cadre de l'article 31 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, les autorisations de mise sur le marché d'un médicament à usage humain contenant la substance active « dextropropoxyphène », la Commission européenne a décidé qu'il était nécessaire, à des fins de protection de la santé publique, de retirer les autorisations de mise sur le marché (« AMM ») des médicaments à base de dextropropoxyphène; le retrait de ces médicaments devra être effectué dans les quinze mois, soit pour fin septembre 2011;

■ La décision de la Commission européenne se base sur l'avis de l'Agence européenne des médicaments (« EMA »), formulé par le Comité des médicaments à usage humain (« CHMP ») le 18 mars 2010; dans ses conclusions scientifiques, le CHMP a estimé que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du dextropropoxyphène était négatif, au vu des éléments suivants (Annexe II de la décision de la Commission) :

> Quant à l'efficacité : les médicaments contenant du dextropropoxyphène ne présentent qu'une efficacité limitée dans le traitement symptomatique de la douleur :

— les résultats d'essais cliniques n'apportent aucune preuve d'une efficacité supérieure du dextropropoxyphène seul ou en association avec le paracétamol, lorsqu'il est comparé aux doses thérapeutiques normales d'analgésiques simples;

— le manque de données relatives à l'efficacité à long terme n'a pas permis de dégager des conclusions définitives quant à l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène utilisés en traitement de longue durée (p.17);

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN

N. 2011 — 1852

[C — 2011/18262]

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);

> Quant à la sécurité : il ressort de différentes sources (rapports spontanés, analyses médico-légales, centres antipoison, statistiques nationales de mortalité) que les médicaments contenant du dextropropoxyphène posent des problèmes majeurs :

— les réactions indésirables à issue fatale les plus fréquemment signalées concernent des affections hépatobiliaires, des affections cutanées, des troubles généraux, des affections hématologiques et du système lymphatique, des affections du système nerveux, des affections gastro-intestinales et des affections cardiaques (p.15);

— il existe un nombre important de décès dans lesquels le dextropropoxyphène est présent à des niveaux toxiques (p.16);

— l'index thérapeutique du dextropropoxyphène étant très étroit dans des conditions normales d'utilisation, une proportion notable des surdoses fatales sont accidentelles, c'est-à-dire qu'elles se produisent dans des conditions normales d'utilisation et pour l'indication autorisée (la douleur), en particulier chez les patients sous certaines médications concomitantes, ou lorsque le médicament est associé à l'alcool, même en petite quantité (p.15);

— après une surdose, des arythmies cardiaques (qui ne sont pas toujours réversibles) et les effets indésirables des opiacés (comme la dépression respiratoire) apparaissent rapidement et ont souvent une issue fatale (p.15);

> Quant au rapport bénéfices/risques : au vu des données ci-dessus, le risque de surdose fatale (y compris les surdoses accidentelles) associé à l'utilisation de médicaments contenant du dextropropoxyphène dans le traitement symptomatique de la douleur est supérieur aux bénéfices limités (p.17);

> Quant aux mesures de minimisation des risques : étant donné le contexte complexe dans lequel sont survenus des cas de surdose fatale dans des conditions normales d'utilisation, l'index thérapeutique étroit et la possibilité de mort rapide, les actions proposées pour minimiser le risque — telles qu'une restriction de l'utilisation du médicament (modifications du résumé des caractéristiques du produit afin de restreindre la population, réduction de la taille des boîtes), une modification de la posologie (réduction de la posologie chez les personnes âgées) et l'addition de mises en gardes supplémentaires en matière de sécurité (par exemple sur l'usage concomitant d'alcool, la dépendance et la tolérance, l'association avec d'autres analgésiques d'action centrale, et la surdose chez les enfants) — ne permettent pas d'abaisser les risques à un niveau acceptable (p.16);

■ Le 19 novembre 2010, la FDA (Food and Drug Administration) a communiqué les résultats d'une nouvelle étude de sécurité menée aux Etats-Unis en 2009, qui avait pour objectif d'évaluer les effets de dosages normaux de propoxyphène (équivalent du dextropropoxyphène) sur l'électrophysiologie cardiaque; suite à cette étude, la FDA a estimé que les risques relatifs à la sécurité de cette substance, aux doses recommandées, dépassaient ses bénéfices pour le traitement de la douleur, ce qui l'a conduit à demander aux firmes pharmaceutiques de retirer les médicaments à base de propoxyphène du marché américain et à recommander de ne plus prescrire ni utiliser de tels médicaments; en effet cette étude montre que ces médicaments présentent une toxicité sévère pour le cœur même à des doses thérapeutiques :

— le propoxyphène pris à des doses thérapeutiques provoque des changements significatifs dans l'activité électrique du cœur : prolongation de l'intervalle PR, élargissement du complexe QRS et prolongation de l'espace QT; ces changements sont visibles sur l'électrocardiogramme;

— ces modifications peuvent provoquer des troubles graves du rythme cardiaque;

— cette étude a été menée avec des personnes volontaires en bonne santé;

— les personnes âgées et les patients ayant une insuffisance rénale sont particulièrement sensibles aux effets des médicaments causant une arythmie cardiaque, en raison d'une diminution de l'élimination hépatique du dextropropoxyphène et de son métabolite, le norpropoxyphène;

■ Suite aux nouvelles données concernant la sécurité cardiovasculaire du dextropropoxyphène issues de l'étude demandée par la FDA, la Commission pour les médicaments à usage humain a émis un avis le 11 février 2011, dans lequel elle recommande de prendre les mesures nécessaires pour retirer les AMM des médicaments à base de dextropropoxyphène et pour interdire la délivrance de ces médicaments, en ce compris les préparations magistrales, avant le mois septembre 2011; elle considère que la balance bénéfices/risques des médicaments à base de dextropropoxyphène est négative, pour les motifs suivants :

— le dextropropoxyphène prolonge l'espace QT, ce qui pourrait provoquer des torsades de pointes;

— l'efficacité du dextropropoxyphène est faible;

> 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 overdoses 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 beveelde 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 metaboliet, 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;

■ Au niveau belge, les éléments suivants ont été constatés :

— parmi les effets indésirables rapportés au Centre belge de pharmacovigilance, on peut notamment citer les effets suivants : nausées, vomissements, vertiges, hallucinations, oedèmes de Quincke, éruptions cutanées, problèmes hépatiques (hépatite cholestatique, cytotolytique ou mixte), mort suite à une hémorragie cérébrale;

— les effets hépatotoxiques du dextropropoxyphène peuvent être dus aussi bien à une utilisation répétée que chronique;

— les effets hépatotoxiques du dextropropoxyphène sont particulièrement fréquents chez les femmes et les personnes âgées;

— l'interaction du dextropropoxyphène avec l'alcool peut avoir des effets graves sur la santé (interaction pharmacocinétique, dépression respiratoire potentiellement létale);

J'AI DECIDE, en application de l'article 8 de la loi sur les médicaments :

— de suspendre la délivrance des médicaments à usage humain autorisés à base de dextropropoxyphène, jusqu'à la date du retrait définitif de l'AMM de ces médicaments;

— de suspendre la délivrance des préparations magistrales à usage humain à base de dextropropoxyphène, pour une durée illimitée;

Pour les MOTIFS suivants :

■ Vu les éléments développés dans les considérants, la balance bénéfice/risque est fortement négative dans des conditions normales d'emploi :

— Quant au bénéfice : l'efficacité du dextropropoxyphène, seul ou combiné au paracétamol, est faible;

— Quant au risque : le dextropropoxyphène est fortement toxique et provoque des effets indésirables graves à issue potentiellement fatale, en raison d'un risque de prolongation de l'espace QT et d'arythmie cardiaque, voire des torsades de pointes;

— Quant aux conditions d'emploi : cette toxicité existe même aux doses thérapeutiques normales;

■ L'urgence est justifiée pour les raisons suivantes :

— La mort due à l'utilisation du dextropropoxyphène peut être très rapide (moins d'une heure);

— La récente étude de la FDA apporte des éléments nouveaux : elle apporte la preuve formelle de la toxicité du dextropropoxyphène sur l'activité du coeur et montre que ces risques cardiaques ne visent pas seulement les patients à risque, mais également les patients en bonne santé.

En application de l'article 113, § 1^{er}, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, les personnes qui ont mis sur le marché des médicaments à usage humain à base de dextropropoxyphène doivent retirer ces médicaments du marché, en ce compris les échantillons, immédiatement et à leurs frais, et les tenir à la disposition de l'AFMPS.

En application de l'article 113, § 2, de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 précité, les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour des médicaments à usage humain à base de dextropropoxyphène sont également tenus de notifier à l'AFMPS toutes les actions engagées pour le retrait de ces médicaments et les motifs de ces actions.

En cas de désaccord avec cette décision, un recours peut être introduit devant le Conseil d'Etat conformément à l'article 19 des lois coordonnées sur le Conseil d'Etat, sans que ce recours ne suspende la présente décision. Ce recours doit être introduit dans un délai de soixante jours à dater de la réception de cette décision, sous peine d'irrecevabilité, et ce sous forme d'une requête écrite et signée. La requête doit être envoyée au Premier Président du Conseil d'Etat, rue de la Science 33, à 1040 Bruxelles.

X. DE CUYPER,
Administrateur général.

■ 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);

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.

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 zestig 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.

X. DE CUYPER,
Administrateur-generaal.