

## **Παράρτημα ΙΙ**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Στις 30 Ιουνίου 2016, η Σουηδία κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των προαναφερόμενων ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων με ιδιότητες τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης τα οποία περιέχουν παρακεταμόλη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθεί(ούν), να τροποποιηθεί(ούν), να ανασταλεί(ούν) ή να ανακληθεί(ούν).

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 30 Νοεμβρίου 2017, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Η παρακεταμόλη είναι μία από τις πιο διαδεδομένες ενώσεις παγκοσμίως. Χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον ως αντιπυρετικό ή αναλγητικό φάρμακο από το 1955. Η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται για διάφορα είδη πόνου όπως ο πονοκέφαλος, η ημικρανία, η δυσμηνόρροια, ο πονόλαιμος, ο μυοσκελετικός πόνος, ο πόνος μετά από χειρουργικές διαδικασίες/εξαγωγή δοντιών, ο πονόδοντος, ο πόνος της οστεοαρθρίτιδας και για τον πυρετό. Υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, έχει αποδειχθεί ότι η σχέση-οφέλους κινδύνου της παρακεταμόλης είναι θετική.

Προϊόντα με ιδιότητες τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη και είναι σχεδιασμένα για μεγαλύτερη διάρκεια δράσης διατίθενται σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ. Σε αυτά περιλαμβάνονται προϊόντα με μοναδικό συστατικό την παρακεταμόλη, ιδίως δισκία τροποποιημένης αποδέσμευσης τα οποία περιέχουν 500 mg, 665 mg ή 1000 mg παρακεταμόλης, και δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παρακεταμόλης 500 mg. Επιπλέον, υπάρχουν προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν συνδυασμό τραμαδόλης/παρακεταμόλης 75 mg/650 mg.

Οι ισχυρισμοί περί ειδικών οφελών των σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης αφορούν τη μείωση της ημερήσιας λήψης δισκίων (από 4 σε 3 φορές την ημέρα σε σχέση με τα μονοσυστατικά προϊόντα, και απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος για τα προϊόντα συνδυασμού, ήτοι από 4 δισκία σε δύο) δεν αντισταθμίζουν τους κινδύνους ηπατικής τοξικότητας σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η βασική ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια της παρακεταμόλης είναι η ηπατική τοξικότητα κατόπιν λήψης υψηλών, υπερθεραπευτικών δόσεων, οι οποίες μπορούν να είναι θανατηφόρες εάν δεν αντιμετωπιστούν καταλλήλως. Η παρακεταμόλη σχετίζεται με τα συχνότερα περιστατικά τοξικής λήψης φαρμακευτικών ουσιών στο Ηνωμένο Βασίλειο και σε ορισμένες άλλες χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) (π.χ. Σουηδία) και είναι ο φαρμακευτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συχνότερα για την πρόκληση σκόπιμου αυτοτραυματισμού. Εάν ο ασθενής προσέλθει εγκαίρως κατόπιν υπερδοσολογίας σε μονάδα επειγόντων περιστατικών, θα του χορηγηθεί αποτελεσματικό αντίδοτο – η Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC). Για να διαπιστώνεται κατά πόσον είναι αναγκαία η χορήγηση NAC, οι περισσότερες χώρες έχουν θεσπίσει κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται σε νομόγραμμα το οποίο συσχετίζει τη συγκέντρωση παρακεταμόλης στον ορό με τον αριθμό ωρών που μεσολαβούν μεταξύ της λήψης και της αιματολογικής εξέτασης. Τα περιστατικά ηπατοτοξικότητας οφείλονται στην πλειονότητά τους στην καθυστερημένη προσέλευση στο νοσοκομείο.

Όσον αφορά τα δισκία παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εντοπίστηκαν 319 αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονταν σε υπερδοσολογία. Από αυτά τα 319 περιστατικά, σχεδόν όλα (98%) εντοπίστηκαν στη Σουηδία (67%) και στην Αυστραλία (31%). Οι περισσότεροι ασθενείς ανάρρωσαν ή βελτιώθηκαν, ενώ 2 ασθενείς χρειάστηκαν μεταμόσχευση ήπατος. Μεταξύ των 319 περιστατικών, 5 ήταν θανατηφόρα. Επτά περιστατικά αναφέρθηκαν ως ακούσια, κανένα όμως από αυτά δεν ήταν θανατηφόρο.

Κατόπιν έρευνας σε εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας, δεδομένου ότι μόνο το Doreta SR έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, διαπιστώθηκε ότι τρία περιστατικά υπερδοσολογίας (κανένα εκ των οποίων δεν ήταν θανατηφόρο) σχετιζόνταν με τη χρήση προϊόντος συνδυασμού σταθερής δόσης τραμαδόλης/παρακεταμόλης. Το Diliban retard δεν κυκλοφορεί ακόμη στην αγορά της ΕΕ.

Από τα δεδομένα που δημοσίευσε το Σουηδικό Κέντρο Δηλητηριάσεων προκύπτει ότι 53 ασθενείς ανέφεραν υπερδοσολογία με παρακεταμόλη 665mg τροποποιημένης αποδέσμευσης (εύρος 10-166 g). Οι φαρμακοκινητικές εικόνες των ασθενών με δηλητηρίαση οφειλόμενη σε σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης παρουσιάζουν πολύ υψηλή μεταβλητότητα. Τόσο η διάρκεια απορρόφησης όσο και η τελική διάρκεια ημιζωής ήταν παρατεταμένες στους δηλητηριασμένους ασθενείς και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με διπλάσιες τιμές κορυφής. Στο 19% των περιπτώσεων παρατηρήθηκε όψιμη υπέρβαση του τυπικού νομογράμματος για την έναρξη θεραπείας. Σε έντεκα ασθενείς (21%), η συγκέντρωση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) στον ορό ήταν μεγαλύτερη από το εύρος αναφοράς (ALT >50 IU/L) στις 24 ώρες ή και μετά. Από αυτούς, έξι ασθενείς εμφάνισαν ηπατοτοξικότητα (ALT >1000 IU/L). Επτά από τους έντεκα ασθενείς με ALT άνω του εύρους αναφοράς έλαβαν θεραπεία με NAC εντός 8 ωρών από τη λήψη και τρεις από αυτούς εμφάνισαν ηπατοτοξικότητα. Η PRAC κατέληξε στη διαπίστωση ότι οι συστάσεις αντιμετώπισης των περιστατικών υπερδοσολογίας συμβατικών σκευασμάτων παρακεταμόλης, περιλαμβανομένης της χρήσης του νομογράμματος, δεν είναι αποτελεσματικές στην περίπτωση λήψης τοξικών δόσεων σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης. Η δόση αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ερμηνεία δεδομένων σχετικών με τη δηλητηρίαση με παρακεταμόλη. Η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί ότι η διαχείριση υπερβολικά υψηλών δόσεων είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Τα εγγενή φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των εν λόγω προϊόντων τροποποιημένης αποδέσμευσης, στα οποία ένα μέρος του περιεχομένου παρακεταμόλης αποδεσμεύεται άμεσα και ένα (το μεγαλύτερο) μέρος αποδεσμεύεται επί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, διαφέρουν από τα χαρακτηριστικά των σκευασμάτων άμεσης αποδέσμευσης. Αυτό συνεπάγεται διαφορετική φαρμακοκινητική εικόνα και στις περιπτώσεις υπερβολικής δόσης, γεγονός το οποίο τεκμηριώνεται από τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων και δημοσιευμένα περιστατικά. Στα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνονται μη αναμενόμενη παρατεταμένη έκθεση στην παρακεταμόλη και εμφάνιση διπλάσιων τιμών συγκέντρωσης. Η απρόβλεπτη αυτή συμπεριφορά δεν περιορίστηκε επαρκώς με τα μέτρα μοντελοποίησης και προσομοίωσης που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (KAK), ήτοι η GSK Consumer Healthcare. Επιπλέον, η επίδραση παραγόντων κινδύνου, όπως η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων ή οι υποκείμενες νόσοι, στη φαρμακοκινητική εικόνα, ιδίως η όψιμη εμφάνιση μέγιστης συγκέντρωσης και η εμφάνιση διπλάσιων τιμών κορυφής, δεν έχει γίνει κατανοητή σε ικανοποιητικό βαθμό για την πρόβλεψη του πληθυσμού που διατρέχει κίνδυνο και για την καλύτερη διαχείριση των περιστατικών υπερδοσολογίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας συνήλθε ad hoc ομάδα επιστημονικών και κλινικών εμπειρογνομόνων στον τομέα της διαχείρισης δηλητηριάσεων. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν με την PRAC αφενός ως προς την περιπλοκότητα τόσο της αξιολόγησης όσο και της αντιμετώπισης της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης και, αφετέρου, ως προς τη συνακόλουθη πιθανότητα σοβαρής βλάβης, η δε δηλητηρίαση από παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης συσχετίστηκε με πρόσθετες επιπλοκές λόγω της απρόβλεπτης εικόνας αποδέσμευσης, της φαρμακοκινητικής εικόνας της παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης και της δυσκολίας καθιέρωσης και εφαρμογής ενός πρωτοκόλλου βέλτιστης θεραπείας. Οι εμπειρογνώμονες επισήμαναν επίσης ότι θα πρέπει να εφαρμοστούν χωριστά πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης και της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης ή μη γνωστής σύνθεσης, καθώς και ότι τα υπάρχοντα νομογράμματα αφορούν μόνο τα σκευάσματα παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης.

Πέραν των ανησυχιών που εξέφρασαν σε σχέση με τα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχουν μόνο παρακεταμόλη, οι εμπειρογνώμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας προϊόντων συνδυασμού παρακεταμόλης/τραμαδόλης εγείρει περαιτέρω ανησυχίες. Αυτές οφείλονται στην εικόνα ασφάλειας της τραμαδόλης (σπασμοί, έμετος), η οποία πιθανώς πολλαπλασιάζει, κατά τη γνώμη της ομάδας, τις δυσκολίες διαχείρισης της υπερδοσολογίας προϊόντος παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει συνδυασμό παρακεταμόλης και τραμαδόλης.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, όλοι οι ΚΑΚ πρότειναν, στο πλαίσιο της στρατηγικής ελαχιστοποίησης κινδύνου, οι υπηρεσίες επειγόντων περιστατικών να επικοινωνούν άμεσα σε περίπτωση δηλητηρίασης με τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων. Δεν είναι, ωστόσο, σαφές αν μια τέτοια σύσταση είναι σκόπιμη και κατά πόσον θα έχει ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε ολόκληρη την ΕΕ, δεδομένου ότι η λειτουργία των κέντρων αυτών δεν είναι η ίδια σε όλα τα κράτη μέλη. Επιπλέον, όλοι οι ΚΑΚ πρότειναν τη διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για τη συγκέντρωση αναλυτικών πληροφοριών σχετικά με περιστατικά υπερδοσολογίας παρακεταμόλης και για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της αξιολόγησης της υπερδοσολογίας. Η PRAC έκρινε επίσης, παρά τις ανησυχίες ως προς τη σκοπιμότητα και την αποτελεσματικότητα, ότι οι ελλείψεις αυτών των μέτρων θα ήταν δυσανάλογες, λαμβάνοντας ιδίως υπόψη τα μέτρια οφέλη των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Η μεγάλη μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής εικόνας της υπερδοσολογίας προϊόντος που περιέχει παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης και οι διαρκείς αβεβαιότητες που σχετίζονται με το σκεύασμα (παρακεταμόλη άμεσης ή τροποποιημένης αποδέσμευσης) και τη δόση που έλαβε ο ασθενής οδηγούν σε σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της διαχείρισης των περιστατικών υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Για τους μεμονωμένους ασθενείς που έχουν λάβει υπερβολική δόση παρακεταμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης αυτό σημαίνει ότι εξυπηρέτησή τους από τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης γίνεται πιο χρονοβόρα και πιο περίπλοκη, καθώς και ότι είναι αβέβαιο το κατά πόσον μπορεί να τους χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία. Η αβεβαιότητα αυτή δεν είναι αποδεκτή από την PRAC, δεδομένης της σοβαρότητας της ηπατικής τοξικότητας που συνδέεται με την υπερδοσολογία παρακεταμόλης. Η εφαρμογή πρωτοκόλλου βάσει συστηματικής θεραπείας με NAC θα είχε επίσης ως αποτέλεσμα την άσκοπη θεραπεία ή την υπερθεραπεία των ασθενών με NAC, γεγονός το οποίο δεν είναι ανάλογο ούτε αποδεκτό, δεδομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη θεραπεία με NAC, οι οποίες είναι δερματικές, όπως εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα, καθώς και γαστρεντερικές, όπως ναυτία και έμετος. Όλες αυτές οι αβεβαιότητες και τα διαπιστωμένα μειονεκτήματα για τους ασθενείς που έχουν λάβει υπερβολική δόση παρακεταμόλης θέτουν υπό σοβαρή αμφισβήτηση τη σκοπιμότητα και την αξιοπιστία των συστάσεων των ΚΑΚ.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το σύνηθες σχήμα για τη θεραπεία της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη, περιλαμβανομένης της χρήσης νομογράμματος, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αποτροπή της ηπατοτοξικότητας κατόπιν υπερδοσολογίας σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης, δεν επαρκεί για τη διαχείριση υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης. Αν και αναγνωρίστηκε ότι η επαναλαμβανόμενη και προσαρμοσμένη ανά ασθενή δειγματοληψία πλάσματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων παρακεταμόλης και ηπατικών ενζύμων σε συνδυασμό με την εξατομικευμένη χορήγηση NAC μπορεί να επαρκεί για την αποφυγή σοβαρής ηπατικής βλάβης, εφόσον ο ασθενής προσέλθει εγκαίρως στη μονάδα επειγόντων περιστατικών, δεν είναι επί του παρόντος εφικτή η καθιέρωση ενός αποτελεσματικού και αναλογικού πρωτοκόλλου αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, λόγω έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων.

Επιπλέον, η σκοπιμότητα της θέσπισης και εφαρμογής αποτελεσματικών μέτρων σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ είναι αμφισβητούμενη, λόγω της περιπλοκότητας αφενός της διαχείρισης δύο χωριστών πρωτοκόλλων και της στενής παρακολούθησης (αυξημένες αιμοληψίες) και, αφετέρου, της αβεβαιότητας σε σχέση με το ληφθέν σκεύασμα, η οποία συνεπάγεται για τον ασθενή κίνδυνο χρήσης

ενός μη αποτελεσματικού πρωτοκόλλου και ανησυχία ως προς την ασφάλεια λόγω άσκοπης χορήγησης NAC.

Παρά τη σκοπιμότητα ενός αναθεωρημένου πρωτοκόλλου αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας, δεν είναι αποδεκτή από την PRAC η έκθεση των ασθενών σε ένα τέτοιο αναθεωρημένο πρωτόκολλο χωρίς επαρκή αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά του. Στο πλαίσιο αυτό, η πρόταση των ΚΑΚ για διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης για την ασφάλεια με σκοπό την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας σχετικά με το προτεινόμενο αναθεωρημένο πρωτόκολλο δεν έγινε αποδεκτή.

Όλοι οι ΚΑΚ πρότειναν συμπληρωματικά μέτρα τα οποία θα ελαχιστοποιούσαν περαιτέρω τους κινδύνους που συνδέονται με την υπερδοσολογία του σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης, για παράδειγμα επικαιροποίηση του φύλλου οδηγιών χρήσης, ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, εκπαιδευτικό υλικό), καθεστώς συνταγογράφησης, περιορισμός της πρόσβασης των ασθενών στη συσκευασία φιάλης και στο μεγάλο μέγεθος συσκευασίας κυψέλης (blister). Τα συγκεκριμένα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, τα οποία αποσκοπούν στη μείωση του κινδύνου ηπατικής βλάβης κατόπιν υπερδοσολογίας σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχει παρακεταμόλη ή συνδυασμό παρακεταμόλης και τραμαδόλης δεν θεωρήθηκαν επαρκώς αποτελεσματικά και αξιόπιστα από την PRAC, ιδίως σε ό,τι αφορά την εκούσια λήψη υπερβολικής δόσης. Πράγματι, το προϊόν συνταγογραφείται ήδη στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ εκτός από την Πορτογαλία – ο αντίκτυπος του συγκεκριμένου μέτρου θα περιοριζόταν αποκλειστικά στην Πορτογαλία και δεν θα ελαχιστοποιούσε περαιτέρω τον κίνδυνο σε άλλα κράτη μέλη. Η μείωση του μεγέθους της συσκευασίας, καθώς δεν συνεπάγεται μείωση της δραστηριότητας, δεν θα επαρκούσε για τον περιορισμό της πρόσβασης στα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα και είναι απίθανο να αποτρέψει τη λήψη υπερβολικής δόσης, ιδίως όταν κάτι τέτοιο γίνεται σκοπίμως. Τα μέτρα για τη βελτίωση της επίγνωσης των κινδύνων υπερδοσολογίας (εκπαιδευτικό υλικό, πληροφορίες προϊόντος, επισήμανση, άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας) δεν θεωρήθηκαν αποτελεσματικά για την αποτροπή περιστατικών υπερδοσολογίας, ιδίως όταν κάτι τέτοιο γίνεται σκόπιμα, καθώς οι πληροφορίες προς τους ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας είναι ήδη εκτεταμένες.

Συμπερασματικά, η περίπλοκη φαρμακοκινητική εικόνα της υπερδοσολογίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης και το γεγονός ότι το τυποποιημένο πρωτόκολλο θεραπείας της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη είναι ανεπαρκές για τα συγκεκριμένα προϊόντα, σε συνδυασμό με τον σοβαρό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με την υπερδοσολογία παρακεταμόλης, εγείρουν σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία σε επίπεδο Ένωσης.

Η απουσία αποτελεσματικών μέτρων για την επαρκή αποτροπή περιστατικών υπερδοσολογίας και οι αβεβαιότητες ως προς τη σκοπιμότητα και την αποτελεσματικότητα των αναθεωρημένων πρωτοκόλλων θεραπείας της υπερδοσολογίας σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης σε επίπεδο ΕΕ, καθώς και τα συνεπακόλουθα μειονεκτήματα για τους ασθενείς, αποτελούν λόγους σοβαρών ανησυχιών. Η ανησυχία που εγείρεται σχετικά με την ασφάλεια εξαιτίας της σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας ηπατικής βλάβης σε περίπτωση υπερδοσολογίας σκευασμάτων παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν θεωρείται ότι ελαχιστοποιείται επαρκώς με αποτελεσματικά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου τα οποία να αποτρέπουν αυτόν τον κίνδυνο και να τον διαχειρίζονται μόλις εμφανιστεί. Τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που προτάθηκαν από τους ΚΑΚ δεν κρίθηκαν σκόπιμα, ούτε αποτελεσματικά και αναλογικά από την PRAC. Δεδομένων των ανωτέρω, η ανησυχία που διατυπώθηκε σχετικά με την ασφάλεια δεν αντισταθμίζεται από τα οφέλη αυτών των προϊόντων για τη θεραπεία των εγκεκριμένων ενδείξεων.

Κατά συνέπεια, η PRAC θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης δεν είναι πλέον θετική.

## Διαδικασία επανεξέτασης

Κατόπιν της έκδοσης της σύστασης της PRAC τον Σεπτέμβριο του 2017, οι δύο ΚΑΚ (GSKCH και KRKA d.d., Novo mesto) ζήτησαν την επανεξέταση της σύστασης και υπέβαλαν λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης. Συγκλήθηκε δεύτερη συνεδρίαση της ομάδας εμπειρογνομόνων.

### Συζήτηση στους κόλπους της PRAC σχετικά με τους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης

#### A. Δισκία παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης

Αφού έλαβε υπόψη τους λεπτομερείς λόγους που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, η PRAC επιβεβαίωσε την προηγούμενη θέση της σύμφωνα με την οποία η εγκυρότητα των στοιχείων που αποδεικνύουν το κλινικό πλεονέκτημα των μονοσυστατικών σκευασμάτων παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης στον χρόνιο πόνο είναι πολύ περιορισμένη. Τα αποδεικτικά στοιχεία της αποτελεσματικότητας στον οξύ πόνο είναι πιο αξιόπιστα, όμως η κλινική ανάγκη ενός σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης είναι λιγότερο σημαντική και τα εικαζόμενα οφέλη του φαρμακευτικού προϊόντος δεν είναι σημαντικά στο συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC δεν εντόπισε στις εγκεκριμένες ενδείξεις κάποιο σημαντικό κλινικό όφελος το οποίο να οφείλεται αποκλειστικά στο σκεύασμα τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Κατά τη φάση επανεξέτασης, η PRAC εξέτασε τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες υπό το πρίσμα των λόγων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ. Η PRAC αναγνώρισε τους περιορισμούς των υφιστάμενων μελετών, οι οποίες δεν ήταν σχεδιασμένες για να συγκρίνουν τη δόση και το σκεύασμα ως προς την επίδραση στην απρόβλεπτη φαρμακοκινητική ή στην έκβαση. Από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι υψηλό κίνδυνο ηπατοτοξικότητας διατρέχουν οι ασθενείς με υψηλές αρχικές συγκεντρώσεις παρακεταμόλης. Τα σοβαρά περιστατικά που αναφέρθηκαν με το σκεύασμα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης αφορούσαν στην πλειονότητά τους λήψη υπερβολικής δόσης άνω των 30 g παρακεταμόλης (υπερβολικά υψηλή δόση σύμφωνα με τους Marks et al, 2017). Τα δεδομένα της μελέτης των Chiew and colleagues (2017) υποδεικνύουν ότι το ποσοστό ηπατοτοξικότητας μειώνεται όταν χορηγείται στους ασθενείς ενεργός άνθρακας ή αυξημένη δόση NAC. Οι συγγραφείς αναφέρουν επίσης αμελητέο κίνδυνο κατόπιν μέτρων αυξησεων της δόσης NAC στους ασθενείς με υψηλά επίπεδα παρακεταμόλης.

Το νομογράμμα Rumack-Matthew αναπτύχθηκε για την αντιμετώπιση μίας μόνο υπερβολικής δόσης που ελήφθη σε συγκεκριμένο χρόνο και δεν μπορεί να αξιολογήσει με ακρίβεια τον κίνδυνο μετά από επαναλαμβανόμενη λήψη υπερβολικών δόσεων, οξεία υπερδοσολογία προϊόντος παρατεταμένης αποδέσμευσης, ή όταν ο χρόνος λήψης είναι άγνωστος ή οι ασθενείς προσέρχονται μετά την παρέλευση τουλάχιστον 24 ωρών μετά τη λήψη. Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί περιπτώσεις όψιμης απορρόφησης ή εμφάνισης διπλάσιας συγκέντρωσης τόσο για τα σκευάσματα άμεσης όσο και για τα σκευάσματα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, ανάλογα με τη ληφθείσα δόση. Οι ελλείψεις του νομογράμματος Rumack-Matthew έχουν ήδη διαπιστωθεί με αποτέλεσμα την καθιέρωση διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων στην περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης άλλων προϊόντων (ιδίως προϊόντων που επηρεάζουν τη γαστρική κινητικότητα) ή σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατόν να ληφθούν πληροφορίες από τους ασθενείς (π.χ. δεν είναι γνωστός ο χρόνος λήψης).

Επιπλέον, οι δημοσιεύσεις που περιγράφουν περιστατικά υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης στην Αυστραλία, όπως οι Graudins and colleagues (2010, 2014), θεωρούνται ότι συμβάλλουν στον εμπλουτισμό της εμπειρίας σχετικά με το θεραπευτικό πρωτόκολλο με NAC και ότι παρέχουν υποστηρικτικές πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της παρακεταμόλης σε περιστατικά υπερδοσολογίας του σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Η PRAC αναγνώρισε την ανάγκη καλύτερου χαρακτηρισμού του κινδύνου (σχέση με τη δόση, τις συγκεντρώσεις και την τοξικότητα), καθώς και την ανάγκη αντιμετώπισης των αβεβαιοτήτων που σχετίζονται με τη διαχείριση των ασθενών οι οποίοι έχουν λάβει υπερβολική δόση προϊόντων

παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης (π.χ. πρέπει να προσδιοριστούν η κατάλληλη τιμή κατωφλίου για την έναρξη θεραπείας με NAC, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με NAC, καθώς και η βέλτιστη συγκέντρωση παρακεταμόλης). Στο πλαίσιο αυτό, κατά τη δεύτερη συνεδρίασή της, η ομάδα εμπειρογνομόνων εξέφρασε την άποψη ότι το μοντέλο που προτάθηκε τη δεδομένη στιγμή από τον ΚΑΚ δεν ήταν επαρκές λόγω του περιορισμένου μεγέθους δείγματος και άλλων μεθοδολογικών προβλημάτων. Για την αντιμετώπιση των αβεβαιοτήτων στη διαχείριση των περιστατικών υπερδοσολογίας σκευάσματος παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, είναι απαραίτητο ένα μοντέλο μηχανισμών το οποίο θα λαμβάνει υπόψη άλλες συναφείς παραμέτρους (π.χ. διαλυτότητα της παρακεταμόλης, κινητική του τοξικού μεταβολίτη (NAPQUI) και της NAC που χορηγείται ως αντίδοτο). Επομένως, η PRAC θεωρεί ότι, δεδομένου του μεγέθους του δείγματος που απαιτείται ώστε η ισχύς του μοντέλου να επαρκεί για τη διευθέτηση των υφιστάμενων αβεβαιοτήτων, δεν είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ένα τέτοιο μοντέλο μηχανισμών εντός εύλογου χρονικού διαστήματος, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να παραμείνουν εκτεθειμένοι στον κίνδυνο υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης.

Αναγνωρίζεται ότι το ποσοστό περιπτώσεων υπερδοσολογίας διαφέρει μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (π.χ. νομικό καθεστώς, πρότυπα χρήσης παυσίπων). Οι κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας της υπερδοσολογίας διαφέρουν επίσης μεταξύ των κρατών μελών, ανάλογα με το εκάστοτε σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει σαφώς ότι η θεραπεία με NAC δεν πρέπει να διακόπτεται προτού επαναληφθεί η μέτρηση των τιμών συγκέντρωσης της παρακεταμόλης και της ALT. Στις περιπτώσεις όπου δεν είναι γνωστή η ληφθείσα δόση ούτε ο χρόνος λήψης ή εάν ελήφθησαν διαφορετικές ουσίες, η θεραπεία με NAC ξεκινά συνήθως άμεσα.

Στη βιβλιογραφία, οι λιγοστές μελέτες που διερευνούν το κατά πόσον τηρούνται οι κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας αφορούν ως επί το πλείστον το σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης και έγιναν κυρίως στην Αυστραλία. Εντούτοις, μια μελέτη των Carroll and colleagues (2015), η οποία διερεύνησε την επίδραση της τροποποίησης των κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας της υπερδοσολογίας στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι ένα ποσοστό ασθενών ήδη λαμβάνουν θεραπεία σε περιπτωσιολογική βάση, ανεξαρτήτως των κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας που ισχύουν στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Κατά την επανεξέταση πραγματοποιήθηκε σύγκριση της αποτελεσματικότητας του αναθεωρημένου πρωτοκόλλου θεραπείας με την αποτελεσματικότητα του τυποποιημένου πρωτοκόλλου θεραπείας που χρησιμοποιείται για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης στο πλαίσιο της αποτροπής της σχετιζόμενης με την παρακεταμόλη ηπατοτοξικότητας. Η μέτρηση της αποτελεσματικότητας ενός τροποποιημένου μοντέλου ή νέων κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης εξετάστηκε από τη δεύτερη ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων. Εντούτοις, το μέγεθος του δείγματος (100 ασθενείς) κρίθηκε ανεπαρκές. Η PRAC συμφώνησε με τις απόψεις της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων.

Αν και η προσαρμογή των υφιστάμενων κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας της υπερδοσολογίας είναι εφικτή, η PRAC έκρινε ότι η ανάπτυξη ενός κοινού πρωτοκόλλου θα είχε ως αποτέλεσμα την υπερβολική έκθεση ορισμένων ασθενών στη NAC και στους συνδεδόμενους με τη χρήση της κινδύνους (π.χ. υπερευαισθησία, περιλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ).

Στο πλαίσιο της στρατηγικής τους για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων, οι ΚΑΚ πρότειναν ότι, για τα περιστατικά δηλητηρίασης, οι υπηρεσίες επειγόντων περαστικών θα πρέπει να επικοινωνούν άμεσα με τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων. Δεδομένου, ωστόσο, ότι η σκοπιμότητα μιας τέτοιας σύστασης είναι αμφισβητούμενη, η PRAC έκρινε ότι δεν θα είχε ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε ολόκληρη την ΕΕ, καθώς η λειτουργία των κέντρων αυτών δεν είναι η ίδια σε όλα τα κράτη μέλη.

Επιπλέον, οι ΚΑΚ πρότειναν τη διενέργεια μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας (PASS) για τη συγκέντρωση αναλυτικών πληροφοριών σχετικά με περιστατικά υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης και για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της υπερδοσολογίας.

Η PRAC ήταν επίσης της γνώμης ότι η σκοπιμότητα και η αποτελεσματικότητα των προαναφερόμενων προτάσεων ήταν αμφίβολη και ότι δεν θα αντιμετωπιζόταν αποτελεσματικά ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας κατόπιν εκούσιας ή ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης. Η PRAC εξέτασε τα άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης (π.χ. σχολικά προγράμματα, περιορισμοί στον τύπο και στο μέγεθος της συσκευασίας, εκπαιδευτικό υλικό και άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας), αλλά κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα μέτρα αυτά δεν θα ήταν επαρκή ούτε κατάλληλα για την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου εκούσιας ή ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης και του συνακόλουθου κινδύνου ηπατοτοξικότητας.

## **B. Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης τραμαδόλης/παρακεταμόλης**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε βιβλιογραφική ανασκόπηση για να τεκμηριώσει το κλινικό όφελος του σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης συνδυασμού τραμαδόλης/παρακεταμόλης στη διαχείριση του πόνου. Τα δισκία τραμαδόλης/παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης ενδείκνυνται για τη θεραπεία καταστάσεων μέτριου και σοβαρού πόνου. Οι συναφέστερες δημοσιεύσεις που εντοπίστηκαν κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν δύο, αυτή των Lasko and colleagues (2012), οι οποίοι διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του σκευάσματος τραμαδόλης/παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης στην οξεία οσφυαλγία, και των Lee and colleagues (2013), οι οποίοι διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του στη χρόνια οσφυαλγία. Η PRAC αναγνωρίζει ότι το σκεύασμα τροποποιημένης αποδέσμευσης μπορεί να ελέγχει επαρκώς τον πόνο και ότι η μείωση των δόσεων μειώνει την πιθανότητα εσφαλμένης χορήγησης του φαρμάκου και βελτιώνει τη συμμόρφωση των ασθενών. Δεδομένου, όμως, του κινδύνου που συνδέεται με αυτά τα προϊόντα, η PRAC δεν μπορεί να εντοπίσει αποκλειστικά για το σκεύασμα τραμαδόλης/παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης σημαντικό κλινικό όφελος για κάποια ένδειξη.

Στο πλαίσιο της συνεδρίασης της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων που συγκλήθηκε κατά την επανεξέταση, οι εμπειρογνώμονες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ομάδες ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από το προϊόν συνδυασμού τραμαδόλης/παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης ήταν μόνο εκείνες που αντιμετωπίζουν χρόνιο πόνο και διαταραχές του ύπνου λόγω του πόνου. Από την άλλη, οι εμπειρογνώμονες έλαβαν επίσης υπόψη ότι τα αποδεικτικά στοιχεία στο συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της προστιθέμενης αξίας του σκευάσματος τραμαδόλης/παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης σε σχέση με άλλες θεραπείες στον συγκεκριμένο πληθυσμό ή σε άλλες ομάδες ασθενών. Η PRAC συμφώνησε με τις απόψεις των εμπειρογνομόνων.

Λόγω της διαφοράς στη σοβαρότητα των καταστάσεων, είναι πιθανό να διαφέρει και ο κίνδυνος αυτοκτονικότητας στους δύο αυτούς πληθυσμούς ασθενών, ήτοι αυτών που χρησιμοποιούν τον συνδυασμό σταθερής δόσης με τραμαδόλη και αυτών που χρησιμοποιούν το σκεύασμα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι θα μπορούσε να υπάρχει μια υποομάδα ασθενών που κάνουν κατάχρηση τραμαδόλης, στην οποία ο κίνδυνος αυτοκτονικότητας είναι σοβαρός. Επιπλέον, λόγω της παρουσίας οπιοειδούς συστατικού, υπάρχει κίνδυνος ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης. Επισημάνθηκε επίσης ότι ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) αναγνώρισε τους κινδύνους του συνταγογραφούμενου συνδυασμού παρακεταμόλης και οπιοειδών και τον Ιανουάριο του 2014 επέβαλε περιορισμό στην εγκεκριμένη σταθερή ποσότητα παρακεταμόλης ανά μονάδα δόσης συνδυασμού.



Ο ΚΑΚ αναφέρθηκε στον περιορισμένο αριθμό καταγεγραμμένων περιστατικών λήψης υπερβολικής δόσης συνδυασμού σταθερής δόσης. Το ζήτημα αυτό πρέπει, ωστόσο, να εξεταστεί υπό το πρίσμα της περιορισμένης έκθεσης.

Επιπλέον, η PRAC επιβεβαίωσε ότι, παρά τη διαφορά ως προς τον πληθυσμό-στόχο και το κλινικό περιβάλλον, ο συνδυασμός σταθερής δόσης παρακεταμόλης/τραμαδόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περιστατικά υπερδοσολογίας τα οποία είναι σοβαρά εξαιτίας του κινδύνου ηπατοτοξικότητας της παρακεταμόλης και της τοξικότητας της τραμαδόλης (π.χ. επιδράσεις στο ΚΝΣ, περιλαμβανομένου του κινδύνου επιληπτικών κρίσεων, και νεφρική δυσλειτουργία). Λόγω του συνδυασμού με την τραμαδόλη, τα συγκεκριμένα περιστατικά υπερδοσολογίας είναι ακόμη πιο απρόβλεπτα και δύσκολα στη διαχείρισή τους από ό,τι τα περιστατικά υπερδοσολογίας παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης ως μονοσυστατικού.

Η PRAC συμφώνησε με τη γνώμη της ad-hoc ομάδας εμπειρογνομόνων που συνήλθε κατά την επανεξέταση, σύμφωνα με την οποία δεν είναι δυνατή η παρέκταση του φαρμακοκινητικού μοντέλου που αναπτύχθηκε για την παρακεταμόλη ως μονοσυστατικό στον συνδυασμό παρακεταμόλης/τραμαδόλης. Για την αντιμετώπιση των αβεβαιοτήτων στη διαχείριση της υπερδοσολογίας του προϊόντος συνδυασμού θα ήταν απαραίτητο ένα χωριστό μοντέλο βασισμένο σε κατάλληλα δεδομένα.

Η PRAC εξέτασε και άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ για την αντιμετώπιση του κινδύνου που συνδέεται με την υπερδοσολογία του προϊόντος συνδυασμού, όπως είναι η επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος με τη συμπερίληψη πιο αυστηρών προειδοποιήσεων προς τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο και την ταυτόχρονη χρήση με άλλα προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη, η άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και ο περιορισμός της διαθεσιμότητας ορισμένων τύπων συσκευασίας (π.χ. φιαλών) και μεγεθών συσκευασίας (48 δισκία μέγ.). Αν και δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε παιδιά κάτω των 12 ετών, η PRAC επισήμανε ότι ο κίνδυνος ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης Doreta SR είναι ελάχιστος στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών λόγω της περιορισμένης χρήσης στα παιδιά και της συσκευασίας ασφαλείας για παιδιά. Συνολικά, τα προτεινόμενα μέτρα κρίθηκαν ανεπαρκή και ακατάλληλα για την αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου εκούσιας και ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης. Όσον αφορά τις συσκευασίες μικρού μεγέθους, αν και θα μπορούσαν να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο για τον περιορισμό της διαθεσιμότητας, δεν θα ήταν κατάλληλες για φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται κυρίως για τον χρόνιο πόνο.

### **Συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου μετά τη διαδικασία επανεξέτασης**

Κατόπιν εξέτασης όλων των δεδομένων που υποβλήθηκαν σε σχέση με τα προϊόντα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης και τα προϊόντα παρακεταμόλης/τραμαδόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης, και ιδίως του κινδύνου εκούσιας και ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης που συνδέεται με τη χρήση των προϊόντων αυτών, η PRAC έκρινε ότι ο σοβαρός κίνδυνος ηπατοτοξικότητας που συνδέεται με τις υπερβολικές δόσεις και η περίπλοκη φαρμακοκινητική εικόνα των προϊόντων αυτών μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης, η οποία καθιστά ανεπαρκές το τυποποιημένο πρωτόκολλο θεραπείας της δηλητηρίασης από παρακεταμόλη, διακυβεύει σοβαρά τη δημόσια υγεία σε επίπεδο Ένωσης. Τα επιχειρήματα που εξέθεσαν οι ΚΑΚ και οι απόψεις που διατύπωσαν οι εμπειρογνώμονες κατά τη φάση επανεξέτασης δεν ήταν καμία από τις ανησυχίες της PRAC όσον αφορά την περίπλοκη φαρμακοκινητική που παρατηρείται στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας και τις επιλογές για τη διαχείρισή τους.

Η PRAC επιβεβαίωσε τη θέση της ότι, για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των κινδύνων και την αντιμετώπιση των αβεβαιοτήτων στη διαχείριση των περιστατικών υπερδοσολογίας, απαιτούνταν

μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος για την ισχυροποίηση του μοντέλου και ότι το συγκεκριμένο μοντέλο μηχανισμών δεν ήταν δυνατόν να αναπτυχθεί εντός εύλογου χρονικού διαστήματος.

Η PRAC αξιολόγησε τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου κατά τη φάση επανεξέτασης και διαπίστωσε ότι υπάρχουν αβεβαιότητες ως προς τη σκοπιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους, ιδίως όσον αφορά τα αναθεωρημένα πρωτόκολλα θεραπείας των περιστατικών υπερδοσολογίας του σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης σε ολόκληρη την ΕΕ και τις πιθανές βλάβες σε ασθενείς οι οποίοι ενδέχεται να υπερεκτεθούν άσκοπα στη ΝΑC.

Θεωρήθηκε ότι η σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα ηπατική βλάβη σε περίπτωση υπερδοσολογίας σκευάσματος παρακεταμόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης και σκευάσματος παρακεταμόλης/τραμαδόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν μπορεί να ελαχιστοποιηθεί επαρκώς με αποτελεσματικά μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου τα οποία να αποτρέπουν αυτόν τον κίνδυνο και να τον διαχειρίζονται μόλις εμφανιστεί. Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων, θεωρείται ότι ο συγκεκριμένος κίνδυνος δεν αντισταθμίζεται από τα οφέλη των προϊόντων στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Συνεπώς, λαμβανομένων υπόψη των προαναφερθέντων στο σύνολό τους, περιλαμβανομένης της διαβούλευσης με τη δεύτερη ad-hoc ομάδα εμπειρογνομόνων και της επιχειρηματολογίας που παρουσιάστηκε από τους ΚΑΚ τόσο στους λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης όσο και κατά τις προφορικές εξηγήσεις, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης και συνδυασμό παρακεταμόλης/τραμαδόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης δεν είναι πλέον θετική και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων.

## Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης (βλ. παράρτημα Ι).
- Η PRAC επισήμανε ότι η αποτελεσματικότητα της παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, ως μονοσυστατικού ή σε συνδυασμό με τραμαδόλη, έχει τεκμηριωθεί σε αντιπροσωπευτικά μοντέλα οξέως και χρόνιου πόνου και ότι τα οφέλη της παρακεταμόλης, όπως και της τραμαδόλης, είναι εν γένει επαρκώς τεκμηριωμένα. Η PRAC επισήμανε τους ισχυρισμούς περί ειδικών οφελών των σκευασμάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης, τα οποία συνίστανται στη μείωση της ημερήσιας λήψης δισκίων από 4 σε 3 φορές την ημέρα για τα μονοσυστατικά προϊόντα και στην απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος για τα προϊόντα συνδυασμού, ήτοι από 4 δισκία σε δύο.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την υπερδοσολογία προϊόντων τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη, περιλαμβανομένης της εκούσιας και ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης. Σε αυτά περιλαμβάνονταν οι απαντήσεις που υπέβαλαν οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) τόσο γραπτώς όσο και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων, οι λόγοι επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τους δύο ενδιαφερόμενους ΚΑΚ, οι συστάσεις των δύο ομάδων εμπειρογνομόνων σε θέματα διαχείρισης δηλητηριάσεων, διαχείρισης του πόνου και φαρμακοκινητικής, καθώς και δημοσιευμένες μελέτες και αυθόρμητες αναφορές περιστατικών υπερδοσολογίας. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη τα γενικότερα μέτρα που εφαρμόζονται για τη διαχείριση του κινδύνου υπερδοσολογίας παρακεταμόλης, τόσο στην ΕΕ όσο και παγκοσμίως.
- Η PRAC έλαβε υπόψη ότι η άκρως μεταβλητή φαρμακοκινητική εικόνα των περιπτώσεων υπερδοσολογίας σκευασμάτων παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης και οι αβεβαιότητες που σχετίζονται με την ποσότητα και τη σύνθεση του προϊόντος που έλαβε ο ασθενής αυξάνουν τη δυσκολία αποτελεσματικής ελαχιστοποίησης του κινδύνου τοξικότητας της παρακεταμόλης.
- Η PRAC επισήμανε επίσης ότι, πέραν των αβεβαιοτήτων που αφορούν τον τρόπο ελαχιστοποίησης του κινδύνου τοξικότητας της παρακεταμόλης, η εικόνα ασφάλειας της τραμαδόλης θεωρείται ότι παρουσιάζει επιπρόσθετες δυσκολίες όσον αφορά την ελαχιστοποίηση των κινδύνων τοξικότητας (π.χ. επιδράσεις στο ΚΝΣ, υψηλό κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων και νεφρική δυσλειτουργία) κατόπιν υπερδοσολογίας προϊόντος παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει συνδυασμό παρακεταμόλης και τραμαδόλης.
- Η PRAC εξέτασε επίσης τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για τη μείωση του κινδύνου υπερδοσολογίας, τα οποία περιλάμβαναν εκπαίδευση, κοινοποιήσεις και περιορισμό της διαθεσιμότητας, κατέληξε δε στη διαπίστωση ότι τα μέτρα αυτά δεν θα επαρκούσαν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εκούσιας και ακούσιας υπερδοσολογίας σε αποδεκτό επίπεδο. Επιπλέον, τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που αποσκοπούν στη μείωση του κινδύνου ηπατικής βλάβης κατόπιν υπερδοσολογίας σκευάσματος τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχει παρακεταμόλη ή συνδυασμό παρακεταμόλης και τραμαδόλης δεν θεωρήθηκαν επαρκώς αποτελεσματικά ούτε αξιόπιστα.
- Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των λεπτομερών λόγων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ κατά τη φάση επανεξέτασης, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος σοβαρής

ηπατικής βλάβης κατόπιν υπερδοσολογίας προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης δεν θα μπορούσε να ελαχιστοποιηθεί επαρκώς ώστε να αντισταθμιστεί από τα οφέλη των προϊόντων αυτών στη θεραπεία του πόνου και του πυρετού.

Συνεπώς, υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων, η PRAC αποφάνθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης δεν είναι πλέον θετική και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων.

Για την άρση της αναστολής, η PRAC εισηγήθηκε την υποβολή στοιχείων από τους ΚΑΚ τα οποία να αποδεικνύουν τη λήψη αναλογικών, εφικτών και αποτελεσματικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου ηπατικής βλάβης κατόπιν εκούσιας ή ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης.

## **Η θέση της CMDh**

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

Η CMDh εξέτασε την τεκμηρίωση που υπέβαλε ένας ΚΑΚ (KRKA d.d., Novo mesto) προς στήριξη του προϊόντος του και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτή δεν επηρέαζε τα πορίσματα της PRAC.

### ***Γενικό πόρισμα***

Κατά συνέπεια, η CMDh θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης και παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης και παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Για την άρση της αναστολής της κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης και παρατεταμένης αποδέσμευσης, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη λήψη αναλογικών, εφικτών και αποτελεσματικών μέτρων για την αποτροπή του κινδύνου υπερδοσολογίας και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης κατόπιν εκούσιας ή ακούσιας λήψης υπερβολικής δόσης προϊόντων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης.