

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

El 30 de junio de 2016, Suecia inició un procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluara el efecto de las cuestiones anteriores en la relación beneficio/riesgo de los productos con propiedades modificadas o de liberación prolongada que contienen paracetamol y emitiera una recomendación sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización de estos productos.

El PRAC adoptó una recomendación el 30 de noviembre de 2017 que, a continuación, fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

### Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El paracetamol es uno de los compuestos más utilizados en todo el mundo; su uso como antipirético o analgésico ha sido predominante desde 1955. El paracetamol se utiliza en diversos tipos de dolor, como cefalea, migraña, dismenorrea, dolor de garganta, dolor musculoesquelético, dolor después de intervenciones dentales/extracción dental, dolor dental y dolor de la artrosis, y para la fiebre. En condiciones normales de uso, tiene un perfil conocido favorable de beneficio/riesgo.

En varios Estados miembros de la UE están comercializados productos con propiedades modificadas o de liberación prolongada que contienen paracetamol, cuya finalidad es tener una acción más larga. Entre ellos se incluyen productos con paracetamol como componente único; en concreto, comprimidos de liberación modificada que contienen 500 mg, 665 mg o 1 000 mg de paracetamol y comprimidos de liberación prolongada que contienen 500 mg de paracetamol. Además, hay productos combinados de liberación prolongada que contienen 75 mg/650 mg de tramadol/paracetamol.

Las ventajas específicas propuestas de las formulaciones de liberación modificada están relacionadas con una reducción de la ingestión diaria de comprimidos (de 4 a 3 veces al día para los productos de un solo componente, y la pauta simplificada de 2 comprimidos frente a 4 comprimidos para los productos combinados) no compensan los riesgos de toxicidad hepática en caso de sobredosis.

El principal problema de seguridad con el paracetamol es la toxicidad hepática tras la ingestión de dosis altas supraterapéuticas, que pueden ser mortales a menos que se traten adecuadamente. El paracetamol se asocia a la ingestión tóxica más frecuente de una sustancia médica en el Reino Unido y en otros países del EEE (p. ej., Suecia) y es el medicamento más frecuente asociado a autolesiones intencionadas. Si el paciente acude a urgencias a tiempo después de una sobredosis, existe un antídoto eficaz disponible: N-acetilcisteína (NAC). La mayoría de los países han adoptado directrices que se basan en un nomograma para determinar si el paciente debe ser tratado con NAC o no, que relaciona la concentración sérica de paracetamol con el número de horas transcurridas entre la ingestión y el análisis de sangre. La mayoría de los episodios de toxicidad hepática se producen como consecuencia de acudir tardíamente al hospital.

En el caso de los comprimidos de liberación modificada de paracetamol, se identificaron 319 notificaciones espontáneas de reacciones adversas de sobredosis desde la autorización de comercialización. De estos 319 casos, casi todos (98 %) corresponden a Suecia (67 %) y Australia (31 %). La mayoría de los pacientes se recuperaron o mejoraron y dos necesitaron un trasplante de hígado. Se notificaron cinco casos mortales de los 319 casos. Se notificaron siete casos no intencionados, pero ninguno de ellos fue mortal.

Se han identificado tres casos de sobredosis (ninguno de ellos mortal) con el producto combinado en dosis fijas de tramadol/paracetamol después de una consulta a centros de toxicología nacionales durante este procedimiento, ya que solo se comercializa Doreta SR. Diliban retard no se comercializa todavía en el mercado de la UE.

Los datos publicados por el Centro de Toxicología Sueco describen una serie de 53 pacientes con sobredosis notificada con paracetamol 665 mg de liberación modificada (intervalo 10-166 g). Se ha observado una variabilidad muy alta en los perfiles farmacocinéticos de los pacientes intoxicados con las formulaciones de liberación modificada. Tanto la duración de la absorción como la semivida terminal se prolongaron en los pacientes intoxicados, lo que a veces dio lugar a picos dobles. En el 19 % de los casos se observó un cruce tardío del nomograma de tratamiento convencional. Once pacientes (21 %) presentaron una concentración sérica de alanina-aminotransferasa (ALT) por encima del intervalo de referencia (ALT > 50 UI/l) a las 24 horas o más tarde. De ellos, seis pacientes presentaron toxicidad hepática (ALT > 1 000 UI/l). Siete de los once pacientes con una ALT por encima del intervalo de referencia fueron tratados con NAC en las 8 horas siguientes a la ingestión, de los cuales tres presentaron toxicidad hepática. El PRAC llegó a la conclusión de que las recomendaciones de tratamiento de las sobredosis basadas en formulaciones convencionales de paracetamol, incluido el uso del nomograma, son insuficientes tras la ingestión de dosis tóxicas de formulaciones de liberación modificada. La dosis es un factor importante al interpretar los datos de intoxicación con paracetamol. La comunidad científica coincide en que las sobredosis masivas son especialmente difíciles de manejar. Las características farmacocinéticas inherentes de estos productos de liberación modificada, en los que una parte del contenido de paracetamol se libera inmediatamente y otra parte (mayor) se libera de forma retardada, difieren de las correspondientes a las formulaciones de liberación inmediata. Esto se traduce en diferentes perfiles farmacocinéticos también en las sobredosis, lo cual está respaldado por los datos disponibles, incluidas las series de casos publicadas. Esto incluye una exposición inesperadamente prolongada al paracetamol y picos dobles. Esta imprevisibilidad no se vio suficientemente atenuada por las medidas de modelización y simulación presentadas por el TAC, GSK Consumer Healthcare. Además, no se conoce suficientemente el papel de factores de riesgo tales como los medicamentos concomitantes o las enfermedades subyacentes en el perfil farmacocinético, en particular, la formación de picos diferidos y dobles, para prever la población en riesgo y controlar mejor los casos de sobredosis con medicamentos que contienen paracetamol de liberación modificada.

En este procedimiento se celebró una reunión de un grupo de expertos *ad hoc* con expertos científicos y clínicos en el tratamiento de la intoxicación. Los expertos eran del mismo parecer que el PRAC en cuanto a las complicaciones tanto en la evaluación como en el tratamiento de la intoxicación por el paracetamol de liberación modificada y el consiguiente potencial relacionado de un daño grave, lo cual se debe al perfil de liberación impredecible del paracetamol de liberación modificada, el perfil farmacocinético y la dificultad para establecer y aplicar un protocolo de tratamiento óptimo. La intoxicación por paracetamol de liberación modificada se asocia a complicaciones adicionales. Los expertos también señalaron que sería necesario aplicar protocolos independientes para el tratamiento de la sobredosis de paracetamol de liberación inmediata y para el tratamiento de la sobredosis de paracetamol de liberación modificada o de una formulación desconocida, y que los nomogramas actuales solo son válidos para las formulaciones de paracetamol de liberación inmediata.

Además de las dudas expresadas en relación con las formulaciones de liberación modificada que contienen paracetamol como componente único, los expertos llegaron a la conclusión de que el tratamiento de la sobredosis con productos de combinación de paracetamol/tramadol plantea problemas adicionales. Esto se debió al perfil de seguridad del tramadol (p. ej., convulsiones, vómitos), que el grupo consideró muy probable que planteara problemas adicionales para tratar una sobredosis con un producto combinado de liberación prolongada de paracetamol y tramadol.

Durante el procedimiento, todos los TAC han recomendado como parte de la estrategia de minimización de riesgos que, en caso de intoxicación, los servicios médicos de urgencia deben ponerse en contacto con los centros de toxicología nacionales de inmediato. Sin embargo, no está claro que esta recomendación sea factible y dará lugar a una minimización eficaz de riesgos en toda la UE, ya que las operaciones de estos centros son diferentes en los Estados miembros de la UE. Además, todos

los TAC propusieron realizar un estudio posautorización de seguridad (EPAS) para recopilar detalles de los casos de sobredosis con paracetamol y para optimizar el tratamiento de la sobredosis. El PRAC también tuvo en cuenta, sin perjuicio de los problemas de viabilidad y eficacia, que los inconvenientes de tales medidas no serían proporcionales, teniendo en cuenta especialmente los modestos efectos beneficiosos de estos medicamentos.

La elevada variabilidad del perfil farmacocinético de una sobredosis con un producto que contiene paracetamol de liberación modificada y las continuas incertidumbres actuales en relación con la formulación (paracetamol de liberación inmediata o de liberación modificada) y la dosis que ha ingerido el paciente suponen un problema grave de seguridad para controlar las sobredosis de paracetamol. En el caso de un paciente que ha tomado una sobredosis de una formulación de liberación modificada, esto significa un encuentro más largo y complejo con los servicios sanitarios y la incertidumbre de si se puede administrar el tratamiento adecuado. El PRAC no considera aceptable esta incertidumbre en vista de la gravedad de la toxicidad hepática asociada a la sobredosis de paracetamol. El protocolo basado en un tratamiento sistemático con NAC también daría lugar a una serie de pacientes que recibirían de forma innecesaria tratamiento con NAC o que recibirían un tratamiento excesivo con NAC, no proporcional ni aceptable en vista de las reacciones adversas cutáneas, tales como exantema, prurito y rubor, de las reacciones adversas gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos, asociadas al tratamiento con NAC. Todas estas incertidumbres y los inconvenientes identificados para los pacientes que han tomado una sobredosis de paracetamol cuestionan seriamente la viabilidad y la fiabilidad en las recomendaciones propuestas por los TAC.

El PRAC llegó a la conclusión de que la pauta de tratamiento convencional para la intoxicación por paracetamol, incluido el uso del nomograma, que ha tenido éxito en la prevención de la toxicidad hepática tras una sobredosis con una formulación de liberación inmediata, es insuficiente para el tratamiento de una sobredosis con una formulación de liberación modificada de paracetamol. Aunque se reconoció que la obtención repetida de muestras de plasma personalizada para los pacientes para la determinación de las concentraciones de paracetamol y de las enzimas hepáticas y la administración personalizada de NAC podrían ser suficientes para evitar lesiones hepáticas graves, si el paciente acude al servicio de urgencias a tiempo, actualmente no es posible determinar un protocolo de tratamiento eficaz y proporcionado de la sobredosis por falta de pruebas.

Además, se pone en duda la viabilidad de determinar y aplicar medidas eficaces en los Estados miembros de la UE debido a la complejidad de la gestión de dos protocolos específicos, una vigilancia estrecha (aumento de la obtención de muestras de sangre) y la complejidad debida a la incertidumbre sobre la formulación ingerida que resulta perjudicial para el paciente en vista del riesgo de no utilizar un protocolo eficaz y del problema de seguridad relacionado con la administración innecesaria de NAC.

Pese a la viabilidad de un protocolo revisado para el tratamiento de la sobredosis, el PRAC no considera aceptable que se exponga a los pacientes a este protocolo revisado sin pruebas suficientes de su eficacia. En este sentido, no se respaldó la propuesta de los TAC de obtener más experiencia sobre este protocolo revisado propuesto por medio de un estudio posautorización de seguridad.

Todos los TAC propusieron medidas adicionales que minimizaran aún más los riesgos asociados a la sobredosis con la formulación de liberación modificada, por ejemplo, la actualización del prospecto, la comunicación a los profesionales sanitarios (DHPC, materiales de formación), el estado de prescripción, la restricción del acceso al acondicionamiento del frasco y un tamaño de envase blíster grande para los pacientes. El PRAC no consideró que estas medidas de minimización de riesgos dirigidas a reducir el riesgo de lesión hepática tras una sobredosis con una formulación de liberación modificada de paracetamol o de la combinación de paracetamol y tramadol fueran suficientemente eficaces y fiables. En particular en lo que respecta a la sobredosis intencionada. De hecho, el producto ya está sujeto a prescripción en los Estados miembros afectados en la UE, excepto en Portugal; esta medida tendría un

efecto limitado a Portugal y no reduciría aún más el riesgo en otros Estados miembros de la UE. La restricción del tamaño del envase, aunque no privaría de ningún efecto, no restringiría suficientemente el acceso a estos medicamentos y es poco probable que prevenga las sobredosis, en particular las intencionadas. Las medidas para mejorar el conocimiento del riesgo de sobredosis (material educativo, información sobre el producto, etiquetado, DHPC) no se consideraron eficaces para prevenir los casos de sobredosis, especialmente los intencionados, ya que la información para los pacientes y para los profesionales sanitarios ya es extensa.

En conclusión, el complejo perfil farmacocinético tras una sobredosis de medicamentos que contienen paracetamol de liberación modificada, junto con el hecho de que el protocolo de tratamiento convencional para la intoxicación por paracetamol es insuficiente para estos productos y el grave riesgo de toxicidad hepática relacionado con la sobredosis de paracetamol, plantea un grave riesgo para la salud pública a nivel de la Unión.

Preocupan seriamente la ausencia de medidas eficaces para prevenir suficientemente los casos de sobredosis y las incertidumbres relativas a la viabilidad y a la eficacia de los protocolos de tratamiento revisados para las sobredosis por formulaciones de liberación modificada en toda la UE y los inconvenientes que causarían a los pacientes. No se considera que este problema de seguridad de lesión hepática grave y potencialmente mortal en caso de sobredosis con formulaciones de paracetamol de liberación modificada se minimice suficientemente con medidas eficaces de minimización de riesgos para evitar este riesgo y para tratarlo una vez que se produzca. El PRAC no considera viables, eficaces ni proporcionales las medidas de minimización de riesgos propuestas por los TAC. En vista de lo anterior, el problema de seguridad identificado no está compensado por los beneficios de estos productos para el tratamiento de las indicaciones aprobadas.

El PRAC, en consecuencia, considera que la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada ya no es favorable.

## **Procedimiento de revisión**

Tras la adopción de la recomendación del PRAC en septiembre de 2017, dos TAC (GSKCH y KRKA d.d., Novo mesto) han solicitado la revisión de la recomendación y han presentado motivos detallados para la revisión. Se convocó una segunda reunión de un grupo de expertos.

### **Comentarios del PRAC sobre los motivos detallados para la revisión**

#### **A. Comprimidos de liberación modificada de paracetamol**

Tras considerar los motivos detallados presentados por el TAC, el PRAC confirmó su posición previa en el sentido de que las pruebas de la ventaja clínica del paracetamol de liberación modificada como único componente en el dolor crónico son muy endebles. Las pruebas de la eficacia en el dolor agudo son más sólidas, pero la necesidad clínica de una formulación de liberación modificada es menos importante y los beneficios alegados del medicamento no son sustanciales para este contexto clínico. Basándose en los datos disponibles, el PRAC no identificó en las indicaciones autorizadas ningún beneficio clínico sustancial que solo sería específico de la formulación de liberación modificada.

El PRAC analizó los estudios clínicos disponibles durante la fase de revisión en vista de los motivos presentados por el TAC. El PRAC reconoció las limitaciones de los estudios existentes, ya que no se diseñaron para comparar la influencia de la dosis frente a la formulación en una farmacocinética o un resultado imprevisibles. Los datos disponibles indican que los pacientes considerados con alto riesgo de toxicidad hepática son los que presentan concentraciones iniciales elevadas de paracetamol. La inmensa mayoría de los casos graves notificados con la formulación de liberación modificada de paracetamol ocurrió en sobredosis con más de 30 g de paracetamol (considerada una sobredosis

masiva por Marks y cols., 2017). Los datos del estudio de Chiew y cols. (2017) indican que la tasa de toxicidad hepática disminuye cuando se administran a los pacientes carbón activado o NAC en dosis aumentadas. Los autores también indican un riesgo insignificante de aumentos moderados de la dosis de NAC en los pacientes con un cociente de paracetamol elevado.

El nomograma de Rumack-Matthew se desarrolló para una sobredosis única con un momento de ingestión preciso y no puede evaluar con exactitud el riesgo después de sobredosis repetidas, sobredosis aguda de un producto de liberación prolongada o cuando se desconoce el momento de la ingestión o los pacientes acuden más de 24 horas después de la ingestión. Se ha descrito hasta la fecha la observación de una absorción diferida o de picos dobles con las formulaciones de paracetamol de liberación inmediata y de liberación modificada en función de la dosis ingerida. Ya se han identificado las carencias del nomograma de Rumack-Matthew, lo que da lugar a diferentes protocolos de tratamiento en caso de ingestión concomitante de otros productos (sobre todo los que afectan a la motilidad gástrica) o en casos en los que no se puede obtener información de los pacientes (p. ej., se desconoce el momento de la ingestión).

Además, se ha considerado que las publicaciones que describen series de casos de sobredosis con paracetamol de liberación modificada en Australia, como la de Graudins y cols. (2010, 2014), proporcionan experiencia sobre el protocolo de tratamiento con NAC e información de apoyo en relación con la farmacocinética del paracetamol en caso de sobredosis con la formulación de liberación modificada.

El PRAC reconoció la necesidad de una mejor caracterización del riesgo (relación con la dosis, las concentraciones y la toxicidad), así como la necesidad de abordar las incertidumbres sobre el manejo de los pacientes con sobredosis de paracetamol de liberación modificada (p. ej., el umbral adecuado para iniciar la administración de NAC, la dosis y la duración del tratamiento con NAC, y el valor óptimo de concentración de paracetamol que es necesario determinar). En este sentido, la segunda reunión del grupo de expertos expresó la opinión de que el modelo propuesto actualmente por el TAC no era suficiente debido a la limitación del tamaño de la muestra y a otros problemas metodológicos. A fin de abordar las incertidumbres en el tratamiento de los casos de sobredosis con la formulación de liberación modificada de paracetamol, se necesitaría un modelo mecanicista que tuviera en cuenta otros parámetros pertinentes (p. ej., solubilidad del paracetamol, cinética del metabolito tóxico [NAPQI] y de NAC administrada como antídoto). Por consiguiente, el PRAC considera que, en vista del tamaño de la muestra necesario para que el modelo tenga una potencia suficiente para abordar las incertidumbres actuales, este modelo mecanicista no se podría desarrollar en un plazo razonable y los pacientes seguirían expuestos al riesgo de sobredosis con paracetamol de liberación modificada.

Se reconoce que la tasa de sobredosis no es la misma en todos los EM de la UE en función de diferentes factores (p. ej., estado legal, patrón de uso de analgésicos). Las directrices de tratamiento de las sobredosis también difieren entre los EM dependiendo de los sistemas sanitarios. Los datos disponibles indican claramente que el tratamiento con NAC no debe suspenderse antes de que se haya determinado la concentración de paracetamol y el valor de ALT. En los casos en que se desconoce la dosis ingerida o el momento de ingestión o en que se han tomado diferentes sustancias, el tratamiento con NAC suele iniciarse inmediatamente.

En la bibliografía solo hay algunos estudios que investiguen si se siguen las directrices terapéuticas, y la mayoría se han realizado con la formulación de liberación inmediata y principalmente en Australia. Sin embargo, el estudio de Carroll y cols. (2015) en el que se investigó la influencia del cambio en las directrices terapéuticas de las sobredosis del Reino Unido reveló que una proporción de pacientes ya está siendo tratada caso por caso, con independencia de las directrices terapéuticas existentes en el Reino Unido.

Durante la revisión se efectuó una comparación de la eficacia del protocolo de tratamiento revisado con la del protocolo de tratamiento convencional establecido utilizado para el tratamiento de la sobredosis de paracetamol de liberación inmediata en la prevención de la toxicidad hepática relacionada con el paracetamol. La medición de la eficacia de un modelo modificado o de nuevas directrices para el tratamiento de la sobredosis de paracetamol de liberación modificada fue debatida por el segundo grupo de expertos *ad hoc*, aunque el tamaño de la muestra (100 pacientes) no se consideró suficiente. El PRAC estuvo de acuerdo con las opiniones del grupo de expertos *ad hoc*.

Aunque podría realizarse una adaptación de las directrices existentes sobre el tratamiento de la sobredosis, el PRAC consideró que el desarrollo de un protocolo común daría lugar a la sobreexposición de determinados pacientes a la NAC y a los riesgos subsiguientes relacionados con el uso de NAC (p. ej., hipersensibilidad, incluido el shock anafiláctico).

Como parte de su estrategia de minimización de riesgos, el TAC ha recomendado que, en caso de intoxicación, los servicios médicos de urgencia se pongan inmediatamente en contacto con los centros de toxicología nacionales. Sin embargo, no pone en duda la viabilidad de esta recomendación y el PRAC consideró que no daría lugar a una minimización eficaz de riesgos en toda la UE, ya que las operaciones de estos centros son diferentes en los Estados miembros de la UE.

Además, el TAC propuso realizar un estudio posautorización de seguridad (EPAS) para recopilar detalles de los casos de sobredosis con paracetamol de liberación modificada y para optimizar el tratamiento de la sobredosis.

El PRAC también consideró que las propuestas anteriores tendrían una viabilidad y una eficacia cuestionables y que no abordarían eficazmente el riesgo de toxicidad hepática después de una sobredosis intencionada o accidental. El PRAC consideró las otras medidas de minimización de riesgos propuestas en el procedimiento de revisión (p. ej., programas escolares, restricción del tipo y el tamaño del envase, materiales educativos y comunicación directa a los profesionales sanitarios), pero concluyó que no serían suficientes ni adecuadas para minimizar adecuadamente el riesgo de sobredosis intencionada y accidental y el consiguiente riesgo de toxicidad hepática.

## **B. Tramadol/paracetamol en comprimidos de liberación prolongada**

El TAC presentó una revisión bibliográfica para justificar el beneficio clínico de la combinación de tramadol/paracetamol de liberación modificada en el tratamiento del dolor. La combinación tramadol/paracetamol en comprimidos de liberación modificada está indicada para el tratamiento de procesos dolorosos moderados e intensos. En la revisión bibliográfica, las dos publicaciones más relevantes fueron la de Lasko y cols. (2012), que investigaron la eficacia de la formulación de liberación modificada de tramadol/paracetamol para la lumbalgia aguda, y la de Lee y cols. (2013) para la lumbalgia crónica. El PRAC reconoce que la formulación de liberación modificada podría proporcionar un control adecuado del dolor y que la reducción del número de la dosis disminuye la posibilidad de errores de medicación y mejora el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta el riesgo relacionado con estos productos, el PRAC no pudo identificar una indicación con un beneficio clínico considerable que solo sería específico de la formulación de liberación modificada de tramadol/paracetamol.

En la reunión del grupo de expertos *ad hoc* celebrada durante la revisión, los expertos llegaron a la conclusión de que los únicos grupos de pacientes que podrían beneficiarse del producto combinado tramadol/paracetamol de liberación modificada son los afectados por dolor crónico e interrupciones del sueño debidas al dolor. Por otro lado, los expertos también consideraron que no hay datos suficientes en este contexto clínico que respalden el valor añadido de la formulación de liberación modificada de

tramadol/paracetamol sobre otros tratamientos en dicha población o en cualquier otro grupo de pacientes. El PRAC estuvo de acuerdo con las opiniones de los expertos.

Debido a la diferencia en la intensidad de los trastornos, existe la posibilidad de que se produzcan diferencias en el riesgo de tendencias suicidas entre estas dos poblaciones de pacientes que utilizan esta combinación en dosis fijas con tramadol frente al paracetamol de liberación modificada como único componente. También hay que tener en cuenta que podría existir un subgrupo de pacientes que abusan del tramadol en los que el riesgo de tendencias suicidas sea diferente. Además, debido a la presencia de un componente opiáceo, existe un riesgo de sobredosis accidental. También se observó que la FDA ha reconocido los peligros de combinar la prescripción de paracetamol y opiáceos y, en enero de 2014, implementó una cantidad fija de paracetamol aprobada por unidad de dosis de combinación.

El TAC se refirió al escaso número de sobredosis notificadas con la combinación en dosis fijas. Ahora, es preciso poner esto en la perspectiva de la exposición limitada.

Además, el PRAC confirmó que, a pesar de la diferencia en la población objetivo y en los contextos clínicos, la combinación en dosis fijas de paracetamol/tramadol de liberación modificada puede causar sobredosis intensas en vista del riesgo de toxicidad hepática del paracetamol y de la toxicidad del tramadol (p. ej., efectos sobre el SNC, incluido un riesgo elevado de convulsiones, e insuficiencia renal). Estas sobredosis son aún más impredecibles y más complejas de tratar que las del paracetamol de liberación modificada en monoterapia debido a la combinación con tramadol.

El PRAC coincidió con el resultado de una reunión del grupo de expertos *ad hoc* convocada durante la revisión, en la que los expertos llegaron a la conclusión de que no es posible la extrapolación a partir de un modelo farmacocinético desarrollado para el paracetamol como componente único a la combinación de paracetamol/tramadol. Para abordar las incertidumbres relativas al tratamiento de una sobredosis de combinación sería necesario un modelo aparte para la combinación basado en datos apropiados.

El PRAC consideró otras medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC para abordar el riesgo asociado a la sobredosis de combinación, como la actualización de la información del producto para incluir advertencias más severas relacionadas con los pacientes en riesgo y el uso concomitante con otros productos que contienen paracetamol, la DHPC y la restricción de la disponibilidad de algunos tipos de acondicionamiento (es decir, frascos) y la restricción del tamaño de envase disponible (máx. 48 comprimidos). Aunque no se notificaron casos de sobredosis en niños menores de 12 años, el PRAC señaló que el riesgo de sobredosis involuntaria con Doreta SR es mínimo en la población de pacientes debido a, por ejemplo, el uso restringido en niños y al envase a prueba de niños. En general, las medidas propuestas no se consideraron suficientes ni adecuadas para reducir debidamente el riesgo de sobredosis intencionada y accidental. En cuanto a los pequeños tamaños de envase, aunque podrían haber sido una medida eficiente para restringir la disponibilidad, esto no sería adecuado para los medicamentos de especial relevancia en un contexto de dolor crónico.

### **Conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo después del procedimiento de revisión**

Tras la revisión de todos los datos presentados relacionados con los productos de paracetamol de liberación modificada y paracetamol/tramadol de liberación modificada, en particular el riesgo de sobredosis intencionadas y accidentales relacionadas con su uso, el PRAC consideró que el riesgo intenso de toxicidad hepática relacionado con las sobredosis y el complejo perfil farmacocinético de estos productos después de una sobredosis, que hace que el protocolo de tratamiento habitual de la intoxicación por paracetamol resulte insuficiente, plantea un riesgo grave para la salud pública a nivel de la Unión. Los argumentos presentados por los TAC y las opiniones expresadas por los expertos



durante la fase de revisión no aliviaron ninguna de las preocupaciones planteadas por el PRAC sobre la compleja farmacocinética observada con las sobredosis y las opciones de su tratamiento.

El PRAC confirmó su postura de que, con el fin de definir mejor los riesgos y abordar las incertidumbres en relación con el tratamiento de las sobredosis, se necesitaba un tamaño de muestra mayor para que el modelo dispusiera de potencia suficiente y que ese modelo mecanicista no podía desarrollarse en un plazo razonable.

El PRAC evaluó las medidas de minimización de riesgos propuestas durante la fase de revisión y llegó a la conclusión de que existen incertidumbres en relación con su viabilidad y su eficacia, en particular en lo que respecta a los protocolos de tratamiento revisados para las sobredosis de la formulación de liberación modificada en toda la UE y a los posibles riesgos para los pacientes que estarían expuestos innecesariamente a la NAC.

Se considera que la lesión hepática grave y potencialmente mortal en caso de sobredosis con formulaciones de paracetamol de liberación modificada y formulaciones de paracetamol/tramadol de liberación modificada no puede minimizarse suficientemente mediante medidas eficaces de minimización de riesgos para evitar este riesgo y para tratarlo una vez que se produce. En vista de lo anterior, se considera que este riesgo no está compensado por sus beneficios en las indicaciones aprobadas.

Por consiguiente, teniendo en cuenta todo lo anterior, incluida la consulta con el segundo grupo de expertos *ad hoc*, y la argumentación presentada por los TAC en los motivos detallados, así como en las alegaciones verbales, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen paracetamol y paracetamol/tramadol de liberación modificada ya no es favorable y recomendó que se suspendieran las autorizaciones de comercialización de estos productos.

## Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen paracetamol de liberación modificada (ver Anexo I).
- El PRAC señaló que la eficacia del paracetamol de liberación modificada, como único componente o en combinación con tramadol, se ha documentado en modelos representativos de tratamiento del dolor agudo y crónico, y que los beneficios del paracetamol y del tramadol en general están bien establecidos. El PRAC señaló que los beneficios específicos alegados de las formulaciones de liberación modificada relacionados con una reducción de la ingesta diaria de comprimidos, de 4 a 3 veces al día para los productos de un solo componente y la pauta simplificada de 2 comprimidos frente a 4 comprimidos para los productos combinados.
- El PRAC revisó todos los datos disponibles presentados en relación con la sobredosis de los productos de liberación modificada que contienen paracetamol, incluidas las sobredosis intencionada y accidental. Entre ellas se encontraban las respuestas presentadas por los titulares de la autorización de comercialización (TAC) por escrito y durante las alegaciones verbales, los motivos para la revisión presentados por los dos TAC afectados, así como el asesoramiento de los dos grupos de expertos en el tratamiento de la intoxicación, el tratamiento del dolor y la farmacocinética, estudios publicados e informes espontáneos de sobredosis. El PRAC también consideró la gestión de riesgos de sobredosis con paracetamol en general, tanto en la UE como en todo el mundo.
- El PRAC consideró que el perfil farmacocinético muy variable de las sobredosis con las formulaciones de paracetamol de liberación modificada y las incertidumbres relacionadas con la cantidad y la formulación del producto que el paciente ha ingerido aumentan las dificultades para minimizar eficazmente el riesgo de toxicidad por el paracetamol.
- El PRAC también señaló que, además de las incertidumbres sobre el modo de minimizar el riesgo de toxicidad por el paracetamol, se consideró que el perfil de seguridad del tramadol plantea dificultades adicionales para minimizar los riesgos de toxicidad (p. ej., efectos sobre el SNC, riesgo elevado de convulsiones e insuficiencia renal) tras una sobredosis con un producto combinado de liberación prolongada de paracetamol y tramadol.
- El PRAC también consideró las medidas de minimización de riesgos propuestas para reducir el riesgo de sobredosis mediante educación, comunicación y restricción de la disponibilidad, y llegó a la conclusión de que estas medidas no serían suficientes para minimizar el riesgo de sobredosis intencionada y accidental hasta un nivel aceptable. Además, el PRAC no consideró que estas medidas de minimización de riesgos dirigidas a reducir el riesgo de lesión hepática tras una sobredosis con una formulación de liberación modificada de paracetamol o de la combinación de paracetamol y tramadol fueran suficientemente eficaces y fiables.
- El Comité concluyó, en vista de los datos disponibles, incluidos los motivos detallados presentados por los TAC durante la fase de revisión, que el riesgo de lesión hepática grave tras una sobredosis con productos que contienen paracetamol de liberación modificada no podría minimizarse suficientemente de manera que este riesgo pudiera estar compensado por los beneficios de estos productos en el tratamiento del dolor y de la fiebre.

Por consiguiente, en vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada ya no es favorable y recomendó que se suspendieran las autorizaciones de comercialización de estos productos.

Para levantar la suspensión, el PRAC recomendó que los TAC aporten pruebas de medidas proporcionadas, viables y eficaces para minimizar el riesgo de lesión hepática tras sobredosis intencionadas o accidentales con productos que contienen paracetamol de liberación modificada.

## **Dictamen del CMDh**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

El CMDh consideró la documentación presentada por un TAC (KRKA d.d., Novo mesto) en apoyo de su producto y llegó a la conclusión de que no afectaba a las conclusiones del PRAC.

### ***Conclusiones generales***

El CMDh, en consecuencia, considera que la relación beneficio-riesgo de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada y de liberación prolongada no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada y de liberación prolongada.

Para la suspensión de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada y de liberación prolongada, los titulares de la autorización de comercialización deberán aportar pruebas que respalden medidas proporcionadas, viables y eficaces para evitar el riesgo de sobredosis y minimizar el riesgo de lesión hepática tras sobredosis intencionadas o accidentales con productos que contengan paracetamol de liberación modificada.