

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Il 30 giugno 2016 la Svezia ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto benefici/rischi dei medicinali a rilascio modificato o prolungato di paracetamolo e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 30 novembre 2017 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

### Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il paracetamolo è uno dei composti più comunemente utilizzati in tutto il mondo; il suo uso come farmaco antipiretico e analgesico è stato predominante sin dal 1955. Il paracetamolo è usato per alleviare diversi tipi di dolore, fra cui mal di testa, emicrania, dismenorrea, mal di gola, dolore muscoloscheletrico, dolore conseguente a procedure odontoiatriche/estrazioni dentarie, mal di denti e dolore causato da osteoartrite, e per la febbre. In condizioni d'uso normali, presenta un profilo beneficio/rischio favorevole consolidato.

I medicinali a rilascio modificato o prolungato di paracetamolo, destinati ad avere un'azione prolungata, sono disponibili in diversi Stati membri dell'UE. Questi comprendono medicinali contenenti il paracetamolo come unico ingrediente; in particolare, compresse a rilascio modificato di paracetamolo da 500 mg, 665 mg o 1000 mg, e compresse a rilascio prolungato di paracetamolo da 500 mg. Vi sono, inoltre, medicinali combinati a rilascio prolungato contenenti tramadolo/paracetamolo 75 mg/650 mg.

Gli specifici benefici dichiarati delle formulazioni a rilascio modificato riguardano la riduzione dell'assunzione giornaliera di compresse (dosaggio giornaliero da 4 a 3 volte per i medicinali con unico ingrediente e il regime semplificato di 2 compresse al posto di 4 per i medicinali combinati) non sono superiori ai rischi di tossicità epatica in caso di sovradosaggio.

Il principale problema di sicurezza con il paracetamolo è la tossicità epatica conseguente all'assunzione di dosi elevate, sovraterapeutiche, che può essere fatale se non trattata adeguatamente. L'ingestione di paracetamolo rappresenta l'ingestione tossica più comunemente segnalata di una sostanza medica nel Regno Unito e in alcuni altri paesi del SEE (ad esempio la Svezia) ed è l'agente farmacologico più comune di autolesionismo intenzionale. Se il paziente si sottopone in tempo alle cure mediche d'urgenza a seguito di sovradosaggio, è disponibile un antidoto efficace – la N-acetilcisteina (NAC). La maggior parte dei paesi ha adottato linee guida basate su un nomogramma per stabilire se il paziente debba essere trattato o meno con NAC, correlando la concentrazione sierica del paracetamolo con il numero di ore trascorse tra l'ingestione e l'esame del sangue. La maggior parte degli episodi di epatotossicità si verifica a causa di una tardiva presentazione in ospedale.

Per le compresse di paracetamolo a rilascio modificato, sono state individuate 319 segnalazioni spontanee di eventi avversi dovuti a sovradosaggio dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Di questi 319 casi, quasi tutti (98%) si sono verificati in Svezia (67%) e in Australia (31%). La maggior parte dei pazienti si è ripresa o è migliorata, mentre 2 pazienti hanno dovuto essere sottoposti a trapianto di fegato. Dei 319 casi, ne sono stati segnalati 5 mortali. Sette casi sono stati segnalati come non intenzionali, ma nessuno è stato fatale.

Sono stati individuati tre casi di sovradosaggio (nessuno dei quali fatale) in relazione ad un medicinale combinato a dosaggio fisso di tramadolo/paracetamolo a seguito di un'indagine condotta presso i centri

antiveleni nazionali nel corso della presente procedura, dato che è in commercio soltanto Doreta SR. Diliban retard non è ancora stato immesso in commercio nell'UE.

I dati pubblicati dal Centro antiveleni svedese hanno descritto una serie di 53 pazienti con segnalazione di sovradosaggio da paracetamolo 665 mg a rilascio modificato (intervallo 10-166 g). È stata osservata un'elevatissima variabilità nei profili PK (farmacocinetica) di pazienti avvelenati da formulazioni a rilascio modificato. Nei pazienti avvelenati erano prolungate sia la durata dell'assorbimento sia l'emivita terminale, comportando talvolta picchi doppi. Nel 19% dei casi sono stati osservati attraversamenti tardivi del nomogramma nel trattamento standard. Undici pazienti (21%) avevano un'alanina amminotransferasi (ALT) sierica superiore all'intervallo di riferimento (ALT >50 IU/L) a 24 ore o più. Di questi, sei pazienti hanno sviluppato epatotossicità (ALT >1000 IU/L). Sette degli undici pazienti con ALT superiore all'intervallo di riferimento sono stati trattati con NAC entro 8 ore dall'ingestione e tre hanno sviluppato epatotossicità. Il PRAC ha concluso che le raccomandazioni terapeutiche per sovradosaggi basate su formulazioni di paracetamolo standard, compreso l'uso del nomogramma, sono inadeguate dopo l'assunzione di dosi tossiche di formulazioni a rilascio modificato. Il dosaggio è un fattore importante in sede di interpretazione dei dati sull'avvelenamento da paracetamolo. La comunità scientifica concorda sul fatto che i sovradosaggi massicci sono particolarmente difficili da trattare. Le caratteristiche farmacocinetiche intrinseche di questi medicinali a rilascio modificato, con una parte del contenuto di paracetamolo a rilascio immediato e una (gran) parte a rilascio ritardato, differiscono dalle formulazioni a rilascio immediato. Ciò comporta diversi profili PK anche a sovradosaggi confermati dai dati disponibili, comprese le serie di casi pubblicate, che includono un'esposizione inaspettatamente prolungata al paracetamolo e picchi doppi. Questa imprevedibilità non era sufficientemente mitigata dalle misure di modellazione e di simulazione presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio GSK Consumer Healthcare. Inoltre, il ruolo dei fattori di rischio quali co-mediezioni o malattie sottese sul profilo PK, in particolare la formazione del picco ritardato e del picco doppio, non è compreso sufficientemente per prevenire la popolazione a rischio e gestire meglio i casi di sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato.

Nell'ambito della presente procedura si è tenuta una riunione del gruppo di esperti ad hoc cui hanno partecipato esperti scientifici e clinici nella gestione dell'avvelenamento. Gli esperti concordavano con il PRAC per quanto riguarda le complicazioni sia in sede di valutazione e trattamento dell'avvelenamento da paracetamolo a rilascio modificato sia nel successivo possibile grave danno e ciò è dovuto al profilo di rilascio imprevedibile del paracetamolo a rilascio modificato, al profilo PK e alla difficoltà di stabilire e di attuare un protocollo terapeutico ottimale quando l'avvelenamento da paracetamolo a rilascio modificato è associata a complicazioni ulteriori. Gli esperti hanno inoltre osservato che dovrebbero essere posti in essere protocolli separati per il trattamento del sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio immediato e del sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato o non noto e che gli attuali nomogrammi sono pertinenti soltanto per le formulazioni con paracetamolo a rilascio immediato.

Oltre alle preoccupazioni espresse circa le formulazioni a rilascio modificato contenenti il paracetamolo come unico ingrediente, gli esperti hanno concluso che il trattamento del sovradosaggio da medicinali combinati contenenti paracetamolo e tramadolo solleva ulteriori preoccupazioni. Ciò è dovuto al profilo di sicurezza del tramadolo (ad esempio convulsioni, vomito) che, ad avviso del gruppo, presenta molto probabilmente ulteriori sfide in termini di trattamento del sovradosaggio da medicinali combinati a rilascio prolungato contenenti paracetamolo e tramadolo.

Nel corso della procedura, tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno raccomandato, nell'ambito della strategia di riduzione al minimo dei rischi, che in caso di avvelenamento i servizi di emergenza medica debbano contattare immediatamente i centri antiveleni nazionali. Tuttavia, non è chiaro se tale raccomandazione sia realizzabile e se comporterà un'effettiva riduzione al minimo dei rischi nell'UE dato che le attività di questi centri differiscono tra gli Stati

membri dell'UE. Inoltre, tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno proposto di condurre uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) per raccogliere i dettagli dei casi di sovradosaggio da paracetamolo e per ottimizzare la gestione della valutazione del sovradosaggio. Il PRAC ha ritenuto inoltre, nonostante le preoccupazioni a livello di realizzabilità e di efficacia, che le carenze di tali misure non sarebbero proporzionate, in particolare considerando i modesti benefici di questi medicinali.

L'elevata variabilità nel profilo PK di un sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e le incertezze sempre presenti in merito a quale formulazione (paracetamolo a rilascio immediato o a rilascio modificato) e a quale dosaggio il paziente abbia ingerito fanno sorgere seri timori dal punto di vista della sicurezza nella gestione dei sovradosaggi da paracetamolo. Per il singolo paziente che ha assunto una dose eccessiva a rilascio modificato, ciò comporta una visita più lunga e più complessa presso i servizi di assistenza sanitaria e l'incertezza se si possa somministrare una terapia adeguata. Questa incertezza non è accettabile dal PRAC in considerazione della gravità della tossicità epatica associata a sovradosaggio da paracetamolo. Il protocollo basato su un trattamento sistematico con NAC comporterebbe inoltre un trattamento inutile o eccessivo di una serie di pazienti con NAC, il che non è proporzionato né accettabile in considerazione delle reazioni avverse cutanee, quali eruzione cutanea, prurito, arrossamento, e gastrointestinali quali nausea e vomito, associate al trattamento con NAC. Tutte queste incertezze e gli svantaggi individuati per i pazienti che hanno assunto una dose eccessiva di paracetamolo mettono seriamente in dubbio la realizzabilità e l'affidabilità delle raccomandazioni proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il PRAC ha concluso che il regime standard per il trattamento dell'avvelenamento da paracetamolo, compreso l'uso del nomogramma, che ha avuto successo nel prevenire l'epatotossicità conseguente a sovradosaggio a rilascio immediato, è inadeguato per il trattamento di un sovradosaggio da formulazioni contenenti paracetamolo a rilascio modificato. Sebbene sia stato riconosciuto che prelievi plasmatici ripetuti e adattati ai pazienti per la determinazione dei livelli di paracetamolo e degli enzimi epatici unitamente alla somministrazione personalizzata di NAC potrebbero essere sufficienti per evitare un grave danno epatico, se il paziente si presenta al pronto soccorso in tempo, attualmente non è possibile stabilire un protocollo efficace e proporzionato per tale sovradosaggio a causa della mancanza di dati obiettivi.

Inoltre, la possibilità di determinare e di attuare efficaci misure negli Stati membri dell'UE è messa in dubbio per la complessità di gestire due protocolli specifici, un attento monitoraggio (compresi prelievi di sangue) e la complessità dovuta all'incertezza sulla formulazione ingerita che è dannosa per il paziente in considerazione del rischio della mancata applicazione di un protocollo efficace e della preoccupazione circa la sicurezza correlata alla somministrazione non necessaria di NAC.

Nonostante la realizzabilità di un protocollo rivisto per il sovradosaggio, non è accettabile per il PRAC esporre i pazienti a tale protocollo rivisto senza dati obiettivi sufficienti sulla sua efficacia. A tal riguardo, la proposta dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di acquisire ulteriore esperienza su questo protocollo rivisto proposto attraverso uno studio di sicurezza post-autorizzazione non è stata accettata.

Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno proposto misure aggiuntive che ridurrebbero ulteriormente al minimo i rischi associati al sovradosaggio da formulazioni a rilascio modificato, ad esempio aggiornamento del foglio illustrativo, comunicazione agli operatori sanitari (comunicazione diretta agli operatori sanitari, materiale didattico), prescrizione medica, restrizione dell'accesso per i pazienti alle confezioni di flaconi e ai blister contenenti un gran numero di unità posologiche. Queste misure di minimizzazione dei rischi, finalizzate a ridurre il rischio di danno epatico conseguente a sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato o dalla combinazione di paracetamolo e tramadolo, non sono state ritenute sufficientemente efficaci e affidabili

dal PRAC, in particolare per quanto riguarda il sovradosaggio intenzionale. Infatti, il medicinale è già soggetto a prescrizione negli Stati membri dell'UE interessati, tranne in Portogallo – questa misura avrebbe un effetto limitato per il Portogallo e non ridurrebbe ulteriormente il rischio in altri Stati membri dell'UE. La riduzione del numero di unità posologiche, pur non priva di effetti, non limiterebbe sufficientemente l'accesso a questi medicinali ed è improbabile che prevenga sovradosaggi, in particolare quelli intenzionali. Le misure per rafforzare la consapevolezza sul rischio di sovradosaggio (materiale didattico, informazioni di prodotto, etichettatura, comunicazione diretta agli operatori sanitari) non sono state considerate efficaci per prevenire casi di sovradosaggio, specialmente intenzionale, perché le informazioni per i pazienti e gli operatori sanitari sono già ampie.

In conclusione, il complesso profilo PK dopo un sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato, il fatto che il protocollo terapeutico standard per l'avvelenamento da paracetamolo sia inadeguato per questi medicinali e il grave rischio di epatotossicità correlato al sovradosaggio da paracetamolo fanno sorgere un grave rischio per la salute pubblica a livello di Unione.

La mancanza di misure efficaci per prevenire adeguatamente i casi di sovradosaggio e le incertezze sulla realizzabilità e l'efficacia di protocolli terapeutici rivisti per il sovradosaggio a rilascio modificato nell'intera UE e gli svantaggi che causerebbero ai pazienti sono preoccupazioni serie. Non si ritiene che questi timori dal punto di vista della sicurezza di insorgenza di danni epatici gravi e potenzialmente mortali in caso di sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato siano sufficientemente fugati da misure di minimizzazione del rischio efficaci finalizzate a prevenire il rischio e a gestirlo una volta che si è verificato. Le minimizzazioni dei rischi proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono considerate realizzabili, efficaci e proporzionate dal PRAC. Alla luce di quanto precede, la preoccupazione circa la sicurezza individuata non è compensata dai benefici di questi medicinali per il trattamento delle indicazioni approvate.

Il PRAC ritiene, pertanto, che il rapporto benefici/rischi dei medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato non sia più favorevole.

## **Procedura di riesame**

A seguito dell'adozione della raccomandazione del PRAC nel settembre 2017, due titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (GSKCH e KRKA d.d., Novo mesto) hanno chiesto il riesame della raccomandazione e hanno presentato una motivazione dettagliata ai fini del riesame. È stata organizzata una seconda riunione del gruppo di esperti.

### **Discussione del PRAC sui motivi dettagliati del riesame**

#### **A. Compresse di paracetamolo a rilascio modificato**

Dopo avere esaminato la motivazione dettagliata presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha confermato la sua posizione precedente secondo la quale le prove del beneficio clinico del paracetamolo a rilascio modificato come unico ingrediente sul dolore cronico sono molto deboli. Le prove dell'efficacia sul dolore acuto sono più solide, ma la necessità clinica di una formulazione a rilascio modificato è meno importante e i benefici dichiarati del medicinale non sono sostanziali per questo ambito clinico. Sulla base dei dati a disposizione, il PRAC non ha individuato nelle indicazioni autorizzate alcun beneficio clinico sostanziale specifico soltanto per la formulazione a rilascio modificato.

Durante la fase di riesame, il PRAC ha discusso gli studi clinici disponibili alla luce della motivazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il PRAC ha riconosciuto i limiti degli studi esistenti dato che non erano finalizzati a comparare l'influenza del dosaggio rispetto alla formulazione sul PK imprevedibile o sul risultato. I dati disponibili indicano che i pazienti considerati ad

alto rischio di epatotossicità sono quelli con elevate concentrazioni iniziali di paracetamolo. La maggior parte dei casi gravi segnalati con una formulazione di paracetamolo a rilascio modificato riguardava sovradosaggi con più di 30 g di paracetamolo (considerato sovradosaggio massiccio da Marks et al, 2017). I dati dello studio di Chiew e colleghi (2017) indicano che il tasso di epatotossicità si riduce quando si somministrano ai pazienti carbone attivo o una maggiore dose di NAC. Gli autori ipotizzano inoltre un rischio trascurabile derivante da aumenti modesti della dose di NAC in quelli con un elevato rapporto di paracetamolo.

Il nomogramma di Rumack-Matthew è stato sviluppato per un singolo sovradosaggio con il momento preciso dell'ingestione e non è in grado di valutare accuratamente il rischio dopo sovradosaggi ripetuti, un sovradosaggio acuto da medicinali a rilascio sostenuto, o quando il momento dell'ingestione non è noto o i pazienti si presentano dopo oltre 24 ore. L'assorbimento ritardato o i picchi doppi osservati nelle formulazioni di paracetamolo sia a rilascio immediato sia a rilascio modificato a seconda della dose ingerita sono stati descritti fino ad oggi. Le carenze del nomogramma di Rumack-Matthew sono già state individuate, portando quindi a diversi protocolli terapeutici in caso di co-ingestione di altri medicinali (in particolare quelli che colpiscono la motilità gastrica) o in casi in cui non è possibile ottenere informazioni dai pazienti (ad esempio il momento dell'ingestione non è noto).

Inoltre, le pubblicazioni che descrivono serie di casi di sovradosaggio da paracetamolo a rilascio modificato in Australia, come Graudins e colleghi (2010, 2014), sono state valutate nel senso che forniscono esperienza sul protocollo terapeutico con NAC e informazioni di supporto sul PK del paracetamolo in casi di sovradosaggio di formulazioni a rilascio modificato.

Il PRAC ha riconosciuto la necessità di una migliore caratterizzazione del rischio (rapporto con la dose, concentrazioni e la tossicità) nonché la necessità di affrontare le incertezze sul trattamento di pazienti con sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato (ad esempio la soglia appropriata per iniziare la somministrazione di NAC, il dosaggio e la durata del trattamento con NAC nonché il numero ottimale della concentrazione di paracetamolo che deve essere determinato). In tal senso, la seconda riunione del gruppo di esperti ha espresso il parere che il modello attualmente proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non era sufficiente a causa della limitatezza della dimensione del campione e di altri problemi metodologici. Per affrontare le incertezze nella gestione dei casi di sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato, sarebbe necessario un modello meccanicistico che tenga conto di altri parametri pertinenti (ad esempio solubilità del paracetamolo, cinetica del metabolita tossico (NAPQI) e della NAC somministrata come antidoto). Pertanto, il PRAC ritiene che, in considerazione della dimensione del campione necessaria affinché il modello sia attuato adeguatamente per far fronte alle attuali incertezze, tale modello meccanicistico potrebbe non essere sviluppato entro un tempo ragionevole e i pazienti sarebbero ancora esposti al rischio di sovradosaggio da paracetamolo a rilascio modificato.

Si riconosce che il tasso di sovradosaggio non è lo stesso in tutti gli Stati membri dell'UE, dipendendo da fattori diversi (ad esempio status giuridico, modello d'uso di medicinali analgesici). Anche le linee guida per il trattamento del sovradosaggio differiscono tra gli Stati membri dell'UE, dipendendo dai sistemi di assistenza sanitaria. I dati a disposizione suggeriscono chiaramente che il trattamento con NAC non dovrebbe essere interrotto prima di determinare un'ulteriore concentrazione di paracetamolo e un ulteriore valore ALT. Nei casi in cui la dose ingerita non è nota o il momento dell'ingestione non è noto o sono state assunte diverse sostanze, di solito il trattamento con NAC è iniziato immediatamente.

Nella letteratura, solo pochi studi esaminano se le linee guida terapeutiche siano seguite e riguardano per lo più formulazioni a rilascio immediato e principalmente in Australia. Tuttavia, lo studio di Carroll e colleghi (2015) che ha esaminato l'influenza del cambiamento delle linee guida del Regno Unito per il

trattamento del sovradosaggio ha rilevato che una parte dei pazienti è già trattata su base individuale, indipendentemente dalle linee guida britanniche attuali.

Nel corso del riesame, è stata realizzata una comparazione tra l'efficacia del protocollo terapeutico rivisto e quella del protocollo terapeutico standard consolidato utilizzato per la gestione del sovradosaggio da paracetamolo a rilascio immediato nella prevenzione dell'epatotossicità causata da paracetamolo. La misurazione dell'efficacia del modello modificato o delle nuove linee guida per il trattamento del sovradosaggio da paracetamolo a rilascio modificato è stata discussa dal secondo gruppo di esperti ad hoc, tuttavia la dimensione del campione (100 pazienti) non è stata considerata sufficiente. Il PRAC concordava con i pareri del gruppo di esperti ad hoc.

Sebbene l'adeguamento delle linee guida esistenti per il trattamento del sovradosaggio sia possibile, il PRAC ha ritenuto che lo sviluppo di un protocollo comune comporterebbe una sovraesposizione di alcuni pazienti alla NAC con i conseguenti rischi legati all'uso di NAC (ad esempio ipersensibilità, compreso shock anafilattico).

Nell'ambito della loro strategia di minimizzazione del rischio, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno raccomandato che in caso di avvelenamento i servizi medici d'emergenza debbano contattare immediatamente i centri antiveleni nazionali. Tuttavia, la realizzabilità di tale raccomandazione è stata messa in dubbio e il PRAC ha ritenuto che non comporterebbe un'effettiva riduzione dei rischi nell'UE dato che le attività di questi centri differiscono tra gli Stati membri dell'UE.

Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno proposto di condurre uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) per raccogliere i dettagli dei casi di sovradosaggio da paracetamolo a rilascio modificato e per ottimizzare la gestione del sovradosaggio.

Il PRAC ha inoltre ritenuto che le proposte di cui sopra avrebbero una dubbia realizzabilità ed efficacia e non affronterebbero in modo efficace il rischio di epatotossicità conseguente a sovradosaggio intenzionale o accidentale. Il PRAC ha valutato le altre misure di minimizzazione dei rischi proposte nell'ambito della procedura di riesame (ad esempio programmi scolastici, restrizione sul tipo e sulle dimensioni delle confezioni, materiali didattici e comunicazione diretta agli operatori sanitari), ma ha concluso che non sarebbero né sufficienti né appropriate per ridurre adeguatamente il rischio di sovradosaggio intenzionale e non intenzionale e il conseguente rischio di epatotossicità.

## **B. Compresse di tramadolo/paracetamolo a rilascio prolungato**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una rassegna della letteratura per giustificare il beneficio clinico della combinazione di tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato per la gestione del dolore. Le compresse di tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato sono indicate per il trattamento del dolore moderato e intenso. Due delle pubblicazioni presentate erano più pertinenti; in esse Lasko e colleghi (2012) esaminavano l'efficacia della formulazione di tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato per la lombalgia acuta e Lee e colleghi (2013) per la lombalgia cronica. Il PRAC riconosce che la formulazione a rilascio modificato può offrire un adeguato contenimento del dolore e che dosaggi inferiori riducono la possibilità di errori terapeutici e migliorano l'adesione dei pazienti. Tuttavia, in considerazione del rischio correlato a questi medicinali, il PRAC non è riuscito a individuare un'indicazione con un beneficio clinico sostanziale specifico soltanto per le formulazioni di tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato.

Alla riunione del gruppo di esperti ad hoc organizzata nel corso del riesame, gli esperti hanno concluso che l'unico gruppo di pazienti che potrebbe beneficiare dei medicinali combinati di tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato è costituito dai pazienti che soffrono di dolore cronico e di disturbi del sonno dovuti al dolore. D'altro canto, gli esperti hanno anche ritenuto che non vi siano prove sufficienti in questo ambito clinico a sostegno del valore aggiunto delle formulazioni di

tramadolo/paracetamolo a rilascio modificato rispetto ad altre terapie in quella popolazione o in qualsiasi altro gruppo di pazienti. Il PRAC concordava con i pareri degli esperti.

A causa delle differenze nella gravità delle condizioni, vi è una possibilità di differenza nel rischio di tendenza al suicidio tra le due popolazioni di pazienti con l'uso di questa combinazione a dosaggio fisso con tramadolo rispetto al paracetamolo a rilascio modificato come unico ingrediente. Si deve inoltre tenere conto del fatto che potrebbe esserci un sottogruppo di pazienti che fanno abuso del tramadolo nel quale il rischio di tendenza al suicidio è diverso. Inoltre, a causa della presenza del componente oppioide, vi è il rischio di sovradosaggio non intenzionale. È stato osservato, altresì, che la FDA ha riconosciuto i pericoli della prescrizione della combinazione di paracetamolo e di oppioidi e, nel gennaio 2014, ha approvato una quantità fissa di paracetamolo per unità posologica della combinazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento al limitato numero di sovradosaggi segnalato con la combinazione a dosaggio fisso. Tuttavia, ciò è stato valutato in relazione all'esposizione limitata.

Inoltre, il PRAC ha confermato che, nonostante la differenza a livello di popolazione destinataria e di ambiti clinici, la combinazione a dosaggio fisso di paracetamolo/tramadolo a rilascio modificato può comportare sovradosaggi gravi in considerazione del rischio di epatotossicità del paracetamolo e della tossicità del tramadolo (ad esempio effetti sul SNC, compreso elevato rischio di convulsioni, e insufficienza renale). Questi sovradosaggi sono ancora più imprevedibili e più complessi da gestire rispetto al solo paracetamolo a rilascio modificato a causa della combinazione con il tramadolo.

Il PRAC ha concordato con il risultato della riunione del gruppo di esperti ad hoc organizzata durante il riesame, in cui gli esperti hanno concluso che non è possibile estrapolare dati da un modello PK sviluppato per il paracetamolo come unico ingrediente per la combinazione di paracetamolo/tramadolo. Sarebbe necessario un modello separato per la combinazione, basato su dati adeguati, per affrontare le incertezze nella gestione del sovradosaggio causato dalla combinazione.

Il PRAC ha valutato le altre misure di minimizzazione dei rischi proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per affrontare il sovradosaggio della combinazione, quali l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto per inserire avvertenze più rigorose per i pazienti a rischio e l'uso concomitante di altri medicinali contenenti paracetamolo, comunicazione diretta agli operatori sanitari e restrizione della disponibilità di alcuni tipi di confezioni (ossia flaconi) e restrizione delle unità posologiche disponibili (massimo 48 compresse). Mentre non sono stati segnalati casi di sovradosaggio nei bambini al di sotto di 12 anni, il PRAC ha osservato che il rischio di sovradosaggio non intenzionale con Doreta SR è minimo nella popolazione di pazienti in considerazione, ad esempio, dell'uso limitato nei bambini e delle confezioni di sicurezza per i bambini. In generale, le misure proposte non sono state considerate né sufficienti né appropriate per ridurre adeguatamente il rischio di sovradosaggio intenzionale e non intenzionale. Per quanto riguarda le confezioni piccole, mentre potrebbero essere state una misura efficace per ridurre la disponibilità, non sarebbero adeguate per i medicinali destinati principalmente al dolore cronico.

### **Conclusioni sul rapporto benefici/rischi a seguito della procedura di riesame**

A seguito del riesame di tutti i dati presentati sui medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e paracetamolo/tramadolo a rilascio modificato, in particolare il rischio di sovradosaggi intenzionali e accidentali in relazione al loro uso, il PRAC ha ritenuto che il grave rischio di epatotossicità correlato a sovradosaggio, il complesso profilo PK di tali medicinali dopo un sovradosaggio, che rende inadeguato il protocollo terapeutico standard per l'avvelenamento da paracetamolo, fanno sorgere un grave rischio per la salute pubblica a livello di Unione. Gli argomenti proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti



durante la fase di riesame non hanno fugato nessuno dei timori del PRAC sul complesso profilo PK osservato in caso di sovradosaggio e le opzioni per la relativa gestione.

Il PRAC ha confermato la sua posizione secondo cui, per migliorare la caratterizzazione dei rischi e per affrontare le incertezze sulla gestione dei sovradosaggi, era necessario un campione più esteso per attuare il modello adeguatamente e che tale modello meccanicistico potrebbe non essere sviluppato entro un tempo ragionevole.

Il PRAC ha valutato le misure di minimizzazione dei rischi proposte durante la fase di riesame e ha concluso che vi sono incertezze sulla loro realizzabilità ed efficacia, in particolare per quanto riguarda i protocolli terapeutici rivisti per il sovradosaggio a rilascio modificato nell'intera UE e i potenziali danni ai pazienti che sarebbero sovraesposti inutilmente alla NAC.

Si ritiene che i danni epatici gravi e potenzialmente mortali in caso di sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato e di paracetamolo/tramadolo a rilascio modificato non possano essere sufficientemente ridotti al minimo attraverso misure efficaci di riduzione del rischio finalizzate a prevenire il rischio e a gestirlo una volta che si è verificato. Alla luce di quanto precede, si ritiene che il rischio non sia compensato dai benefici nelle indicazioni approvate.

Pertanto, in considerazione di tutto quanto precede, compresa la consultazione del secondo gruppo di esperti ad hoc e compresi gli argomenti proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella motivazione dettagliata e nelle spiegazioni orali, il PRAC ha concluso che il rapporto benefici/rischi dei medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e paracetamolo/tramadolo non è più favorevole e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali.

## Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha preso in considerazione la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato (v. allegato I).
- Il PRAC ha osservato che l'efficacia del paracetamolo a rilascio modificato, come unico ingrediente o in combinazione con il tramadolo, è stata documentata in modelli rappresentativi di dolore acuto e cronico e che i benefici del paracetamolo e del tramadolo in generale sono ben consolidati. Il PRAC ha osservato che gli specifici benefici dichiarati delle formulazioni a rilascio modificato riguardano la riduzione dell'assunzione giornaliera di compresse, dosaggio giornaliero da 4 a 3 volte per i medicinali contenenti un unico ingrediente e il regime semplificato di 2 compresse al posto di 4 per i medicinali combinati.
- Il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili presentati in relazione al sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato, compresi sovradosaggi intenzionali e accidentali, fra cui le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nel corso di spiegazioni orali, i motivi del riesame presentati dai due titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati, nonché i pareri dei due gruppi di esperti in gestione dell'avvelenamento, gestione del dolore e farmacocinetica, gli studi pubblicati e le segnalazioni spontanee di sovradosaggio. Il PRAC ha inoltre valutato la gestione del rischio di sovradosaggio da paracetamolo in generale, a livello sia dell'UE sia mondiale.
- Il PRAC ha ritenuto che il profilo PK fortemente variabile dei sovradosaggi da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato e le incertezze relative alla quantità e alla formulazione del medicinale che il paziente ha ingerito aumentino le sfide in termini di un'efficace riduzione al minimo del rischio di tossicità da paracetamolo.
- Il PRAC ha altresì osservato che, oltre alle incertezze su come ridurre al minimo il rischio di tossicità del paracetamolo, il profilo di sicurezza del tramadolo presentava ulteriori sfide per la riduzione dei rischi di tossicità (ad esempio effetti sul SNC, elevato rischio di convulsioni e insufficienza renale) a seguito di sovradosaggio da medicinali combinati contenenti paracetamolo e tramadolo a rilascio prolungato.
- Il PRAC ha inoltre valutato le misure di minimizzazione dei rischi proposte per ridurre il rischio di sovradosaggio attraverso l'educazione, la comunicazione e la limitazione della disponibilità e ha concluso che tali misure non sarebbero sufficienti per ridurre il rischio di sovradosaggi intenzionali e accidentali ad un livello accettabile. Inoltre, le misure di minimizzazione dei rischi previste per ridurre il rischio di danno epatico conseguente a sovradosaggio da formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato o dalla combinazione di paracetamolo e tramadolo non sono state ritenute sufficientemente efficaci e affidabili.
- Il comitato ha concluso, alla luce dei dati a disposizione e della motivazione dettagliata presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante la fase di riesame, che il rischio di grave danno epatico conseguente a sovradosaggio da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato potrebbe non essere adeguatamente ridotto al minimo perché tale rischio potrebbe non essere adeguatamente compensato dai benefici di questi medicinali nel trattamento del dolore e della febbre.

Pertanto, alla luce di quanto precede, il PRAC ha concluso che il rapporto benefici/rischi dei medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato non è più favorevole e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tali medicinali.

Per revocare la sospensione, il PRAC ha raccomandato che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio forniscano le prove a sostegno di misure proporzionate, realizzabili ed efficaci finalizzate a prevenire il rischio di sovradosaggio e a ridurre al minimo il rischio di danno epatico conseguente a sovradosaggio intenzionale o accidentale da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato.

### **Posizione del CMDh**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CMDh ha preso in considerazione la documentazione presentata da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (KRKA d.d., Novo mesto) a supporto del suo prodotto e ha concluso che non alterava le conclusioni del PRAC.

### ***Conclusione generale***

Il CMDh, pertanto, ritiene che il rapporto benefici/rischi dei medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e prolungato non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e prolungato.

Per la revoca della sospensione di medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato e prolungato, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire le prove a sostegno di misure proporzionate, realizzabili ed efficaci finalizzate a prevenire il rischio di sovradosaggio e a ridurre al minimo il rischio di danno epatico conseguente a sovradosaggio intenzionale o accidentale da medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato.