

## **Anness II**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Fit-30 ta' Ġunju 2016, l-Iżvezja tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u talbet lill-PRAC sabiex jivvaluta l-impatt tat-tħassib t'hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti b'karatteristiċi li jerġu l-medicina b'mod modifikat jew prolungat li fihom il-paracetamol u sabiex jorog rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhiex(għandhomx) tinzamm(jinżammu), tiġi(jiġu) varjata(i), sospiża(i) jew revokata(i).

Fit-30 ta' Novembru 2017, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, li mbagħad giet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-paracetamol hija waħda mill-aktar komposti li tintuża b'mod komuni madwar id-dinja; l-użu tagħha bħala medicina antipirjetika jew analġezika ilu predominanti mill-1955. Il-paracetamol tintuża f'diversi tipi ta' wġiġħ bħall-uġiġħ ta' ras, l-emigranja, id-diżmenorrea, l-uġiġħ fil-grizmejn, l-uġiġħ muskuloskeletal, l-uġiġħ wara proċeduri dentali/il-qluġħ tas-snien, l-uġiġħ fis-snien u l-uġiġħ tal-osteoartrite u għad-deni. Taht kundizzjonijiet ta' użu normali, hija stabbilixxiet profil favorevoli tal-benefiċċji u tar-riskji.

Prodotti b'karatteristiċi li jerġu l-medicina b'mod modifikat jew prolungat li fihom il-paracetamol, li huma maħsuba li jkollhom azzjoni fit-tul, huma disponibbli f'diversi Stati Membri tal-UE. Dawn jinkludu prodotti bil-paracetamol bħala ingredjent wieħed; prinċipalment pilloli li jerġu l-medicina b'mod modifikat (MR, modified release) li fihom il-paracetamol ta' 500 mg, 665 mg jew 1000 mg, u pillola tal-paracetamol ta' 500 mg li terġi l-medicina b'mod prolungat. Barra minn dan, hemm prodotti kkombinati li jerġu l-medicina b'mod prolungat li fihom it-tramadol/il-paracetamol ta' 75 mg/650 mg.

Il-benefiċċji speċifiċi ddikjarati tal-formulazzjonijiet MR relatati ma' tnaqqis fid-doża tal-pilloli ta' kuljum (minn 4 darbiet għal 3 darbiet ta' doża kuljum għall-prodotti b'ingredjent wieħed, u r-reġim simplifikat ta' 2 pilloli minn 4 għall-prodotti kkombinati) ma jaqbzux ir-riskji tat-tossiċità epatika fil-każ ta' doża eċċessiva.

It-tħassib ewlieni dwar is-sikurezza bil-paracetamol huwa t-tossiċità epatika wara t-teħid ta' doži supratherapewtiċi għoljin, li tista' tkun fatali sakemm ma titteħidx kura b'mod adegwat. Il-paracetamol hija l-aktar iġestjoni tossika ta' sustanza medika rrapportata b'mod komuni fir-Renju Unit u f'xi pajjiżi oħra taż-ŻEE (eż. l-Iżvezja) u hija l-aktar aġent mediċinali komuni ta' awtokorrimint intenzjonat. Jekk il-pazjent jiġi ammess għal kura medika ta' emergenza fil-ħin wara doża eċċessiva, hemm antidotu effettiv disponibbli - N-acetylcysteine (NAC). Hafna pajjiżi adottaw linji gwida li jiddependu fuq nomogramma sabiex jistabbilixxu jekk il-pazjent għandux jiġi kkurat bin-NAC jew le, relatati mal-koncentrazzjoni tal-paracetamol fis-seru għan-numru ta' sigħat bejn l-iġestjoni u t-test tad-demem. Il-parti l-kbira tal-episodji tal-epatotossiċità jseħħu bħala riżultat ta' preżentazzjoni tard fi sptar.

Għall-pilloli tal-paracetamol MR, ġew identifikati 319-il rapport ta' avveniment avvers spontanju ta' doża eċċessiva (OD, overdose) mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-komunità. Minn dawn it-319-il każ, kważi kollha (98%) ġejjin mill-Iżvezja (67%) u mill-Awstralja (31%). Il-maġġoranza tal-pazjenti rkupraw jew marru għall-aħjar filwaqt li 2 pazjenti kellhom bżonn trapjanti tal-fwied. Mit-319-il każ, ġew irrappurtati 5 każijiet fatali. Seba' każijiet ġew irrappurtati bħala mhux intenzjonati iżda l-ebda wieħed minnhom ma kien fatali.

Matul din il-proċedura, tliet każijiet ta' doża eċċessiva (li l-ebda minnhom ma kienu fatali) ġew identifikati bħala li jinvolvu prodott ikkombinat ta' doża fissa tat-tramadol/tal-paracetamol wara talba

liċ-ċentri nazzjonali tal-Avvelenament, peress li Doreta SR biss titqiegħed fis-suq. Dilibban retard għadha ma tpoġġietx fis-suq tal-UE.

Data ppubblikata miċ-Ċentru tal-Avvelenament Żvediz iddeskriviet sensiela ta' 53 pazjent b'dożi eċċessivi rrapportati bil-paracetamol 665mg MR (firxa ta' 10-166 g). Fil-profil PK tal-pazjenti ivvalenati b'formulazzjonijiet MR giet osservata varjabbiltà għolja ħafna. Kemm id-durata tal-assorbiment kif ukoll in-nofs ħajja terminali żdiedu fil-pazjenti ivvalenati, fejn xi drabi jirriżultaw f'ammonti massimi rdoppjati. L-inkroċjar tard tan-nomogramma tal-kura standard deher fi 19% tal-każijiet. F'dax-il pazjent (21%) kellhom alanina aminotransferazi (ALT) fis-seru, li taqbeż il-limiti ta' referenza (ALT >50 IU/L) f'24 siegħa wara jew aktar tard. Minn dawn, sitt pazjenti żviluppaw l-epatotossicità (ALT >1000 IU/L). Sebgha mill-ħdax-il pazjent b'ALT li taqbeż il-limiti ta' referenza ġew ikkurat bin-NAC fi żmien 8 sigħat mill-ingestjoni, li minnhom tlieta żviluppaw l-epatotossicità. Il-PRAC ikkonkluda li r-rakkomandazzjonijiet tal-kura tad-dożi eċċessivi bbażati fuq formulazzjonijiet standard tal-paracetamol, inkluż l-użu tan-nomogramma, mhumiex adegwati wara t-teħid ta' dożi tossiċi ta' formulazzjonijiet MR. Id-doża hija fattur importanti fl-interpretazzjoni ta' data ta' avvelenament bil-paracetamol. Il-komunità xjentifika taqbel li dożi eċċessivi kbar ħafna huma partikolarment diffiċli biex jiġu ttrattati. Il-karatteristiċi PK inerenti ta' dawn il-prodotti MR; fejn parti waħda tal-kontenut tal-paracetamol tintreħa b'mod immedjat, u parti waħda (akbar) tintreħa b'mod ittardjat, ivarjaw mir-formulazzjonijiet ta' rilaxx immedjat (IR). Dan isarraf fi profili PK differenti anki f'dożi eċċessivi li jiġu appoġġjati permezz ta' data disponibbli li tinkludi serje ta' każijiet ippubblikata. Dan jinkludi esponiment prolongat mhux mistenni għall-paracetamol u ammonti massimi rdoppjati. Din l-imprevedibbiltà ma gietx mitigata biżżejjed permezz tal-miżuri tal-immudellar u tas-simulazzjoni li ġew ippreżentati mill-MAH GSK Consumer Healthcare. Barra minn dan, ir-rwol ta' fatturi tar-riskju bħal medikazzjonijiet fl-istess ħin jew mard sottostanti fuq il-profil PK, b'mod partikolari l-formazzjoni ttardjata u ta' ammonti massimi rdoppjati, ma jinftiehemx biżżejjed sabiex tiġi antiċipata l-popolazzjoni fir-riskju u sabiex jiġu ġestiti aħjar il-każijiet ta' doża eċċessiva bi prodotti mediċinali li fihom il-paracetamol MR.

F'din il-proċedura saret laqgħa tal-grupp ta' esperti ad-hoc ma' esperti xjentifiċi u kliniċi fil-ġestjoni tal-avvelenament. L-esperti kellhom l-istess opinjonijiet bħall-PRAC fir-rigward tal-kumplikazzjonijiet kemm fil-valutazzjoni kif ukoll fil-kura tal-avvelenament bil-paracetamol MR u l-potenzjal sussegwenti relatat ma' korriment serju u dan minħabba li l-profil tar-rilaxx imprevedibbli tal-paracetamol MR, il-profil PK u d-diffikultà fl-istabbiliment u fl-implimentazzjoni ta' protokoll ottimali tal-kura ta' avvelenament bil-paracetamol MR huma assoċjati ma' kumplikazzjonijiet addizzjonali. L-esperti nnotaw ukoll li jeħtieġ li jkun hemm protokoll separati fis-seħħ sabiex doża eċċessiva tiġi kkurata bil-paracetamol IR u doża eċċessiva tiġi kkurata bil-paracetamol MR jew b'formulazzjoni mhux magħrufa; u li n-nomogrammi attwali huma rilevanti biss għal formulazzjonijiet IR tal-paracetamol.

Minbarra t-tħassib espress fir-rigward tal-formulazzjonijiet MR li fihom il-paracetamol bħala ingredjent wieħed, l-esperti kkonkludew li l-kura ta' doża eċċessiva bi prodotti kkombinati tal-paracetamol/tat-tramadol tqajjem aktar tħassib. Dan minħabba l-profil tas-sikurezza tat-tramadol (eż. konvulżjonijiet, remetter), li l-grupp ikkunsidra li kien hemm probabbiltà kbira li jippreżenta sfidi addizzjonali għall-ġestjoni ta' doża eċċessiva bi prodott ikkombinat tal-paracetamol u tat-tramadol li jerħi l-mediċina b'mod prolongat.

Matul il-proċedura, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqiegħid fuq is-suq kollha, bħala parti mill-istrategija tal-imminizzar tar-riskju, irrakkomandaw li fil-każ ta' avvelenament, is-servizzi mediċi ta' emerġenza għandhom jikkuntattjaw minnufih liċ-Ċentri nazzjonali tal-Avvelenament. Madankollu, mhux iċċar jekk din ir-rakkomandazzjoni hijiex fattibbli u jekk hijiex se tirriżulta f'minimizzar tar-riskju effettiv fl-UE, peress li l-operazzjonijiet ta' dawn iċ-Ċentri huma differenti fl-Istati Membri tal-UE. Barra minn hekk, il-MAHs kollha pproponew li jsir studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) sabiex jingabru d-dettalji tal-każijiet ta' doża eċċessiva bil-paracetamol u sabiex tiġi ottimizzata

I-ġestjoni tal-valutazzjoni tad-doża eċċessiva. Minkejja t-tħassib dwar il-fattibbiltà u l-effettività, il-PRAC ikkonsidra wkoll li n-nuqqasijiet ta' dawn il-miżuri ma jkunux proporzjonati, speċjalment meta jitqiesu l-benefiċċji modesti ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Il-varjabbiltà għolja fil-profil PK ta' doża eċċessiva fi prodott li jkun fih il-paracetamol MR, u l-inċertezzi kontinwi preżenti relatati ma' liema formulazzjoni (paracetamol IR jew MR) u d-doża li l-pazjent ikun bela' jwasslu għal tħassib serju għas-sikurezza fil-ġestjoni ta' doži eċċessivi tal-paracetamol. Għall-pazjent individwali li jkun bela' doża eċċessiva MR dan ifisser laqgħa itwal u aktar kumplessa mas-servizzi tal-kura tas-saħħa, kif ukoll nuqqas ta' ċertezza dwar jekk tistax tingħata kura adegwata. Għall-PRAC din l-inċertezza mhijiex aċċettabbli fid-dawl tas-severità tat-tossiċità tal-fwied assoċjata ma' doża eċċessiva tal-paracetamol. Protokoll ibbażat fuq kura sistematika bin-NAC iwassal għal numru ta' pazjenti li jiġu kkurati mingħajr bżonn jew li jiġu kkurati żżejjed bin-NAC, li ma jkunx proporzjonat u aċċettabbli fid-dawl tar-reazzjonijiet avversi kutanji (bħal raxx, ħakk, ħmura u dardir kważi gastrointestinali, remettar) assoċjati mal-kura bin-NAC. Dawn l-inċertezzi kollha u l-iżvantaġġi identifikati għal pazjenti li jkunu belgħu doża eċċessiva tal-paracetamol ipogħu serjament f'dubju l-fattibbiltà u l-affidabbiltà fir-rakkomandazzjonijiet proposti mill-MAHs.

Il-PRAC ikkonkluda li r-regim standard għall-kura tal-avvelenament bil-paracetamol, inkluż l-użu tan-nanogramma, li r-nexxielu jipprevjeni l-epatotossiċità wara doži eċċessivi IR, mhuwiex adegwat għall-ġestjoni ta' doża eċċessiva b'formulazzjoni MR tal-paracetamol. Minkejja li ġie rikonoxxut li l-kampjunar tal-plażma ripetut u mfassal apposta skont il-pazjent sabiex jiġu ddeterminati l-livelli ta' paracetamol u l-enzimi tal-fwied flimkien ma' amministrazzjoni tan-NAC imfassla apposta jistgħu jkunu biżżejjed sabiex tiġi evitata ħsara epatika serja, jekk il-pazjent jiġi ammess fl-unità tal-emergenza medika fil-ħin, bħalissa mhuwiex possibbli li jiġi ddeterminat protokoll effettiv u proporzjonat dwar id-doża eċċessiva għal doża eċċessiva bħal din minħabba nuqqas ta' evidenza.

Barra minn dan, il-fattibbiltà tad-determinazzjoni u l-implimentazzjoni ta' miżuri effettivi fl-Istati Membri tal-UE titpogħa f'dubju, minħabba l-kumplessità tal-ġestjoni ta' żewġ protokoll speċifiċi, monitoraġġ mill-qrib (kampjunar tad-demmi miżjud) u l-kumplessità minħabba l-inċertezza fuq il-formulazzjoni li tkun ġiet ingestita li tkun ta' ħsara lill-pazjent fid-dawl tar-riskju li ma jintużax protokoll effettiv u t-tħassib dwar is-sikurezza relatat mal-amministrazzjoni mhux meħtieġa tan-NAC.

Minkejja l-fattibbiltà ta' protokoll rivedut dwar id-doża eċċessiva, għall-PRAC mhuwiex aċċettabbli li l-pazjenti jiġu esposti għal dan il-protokoll rivedut mingħajr biżżejjed evidenza fuq l-effettività tiegħu. F'dan ir-rigward, ma ġietx approvata l-proposta tal-MAHs li għandha tinkiseb aktar esperjenza dwar dan il-protokoll rivedut propost permezz ta' studju dwar is-sikurezza ta' wara l-awtorizzazzjoni.

L-MAHs kollha pproponew miżuri addizzjonali li jkomplu jimminimizzaw ir-riskji assoċjati ma' doża eċċessiva b'formulazzjoni MR, pereżempju fuljett ta' tagħrif aġġornat, komunikazzjoni lil HCP (koproporfirja ereditarja) (DHPC, materjal edukattiv), l-istat tal-preskrizzjoni, ir-restrizzjoni tal-aċċess għall-imballaġġ fi fliexken u d-daqs kbir ta' pakkett blister għall-pazjenti. Dawn l-attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju intiżi sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' korrimment epatiku wara doża eċċessiva b'formulazzjoni MR tal-paracetamol jew bil-kombinazzjoni tal-paracetamol u tat-tramadol ma tqisux bħala effettivi u affidabbli biżżejjed mill-PRAC. B'mod partikolari fir-rigward ta' doża eċċessiva intenzjonata. Fil-fatt, il-prodott diġà jinsab taħt preskrizzjoni fl-Istati Membri kkonċernati tal-UE ħlief fil-Portugall - din il-miżura jkollha effett limitat għall-PT u mhux se tkompli timminimizza r-riskju fl-Istati Membri l-oħra tal-UE. Ir-restrizzjoni tad-daqs tal-pakkett, filwaqt li ma tiċhad l-ebda effett, ma tillimitax b'mod suffiċjenti l-aċċess għal dawn il-prodotti mediċinali u aktarx ma tipprevjenix doża eċċessiva, b'mod partikolari dawk intenzjonati. Il-miżuri sabiex titjeb is-sensibilizzazzjoni dwar ir-riskju ta' doża eċċessiva (materjal edukattiv, informazzjoni dwar il-prodott, tikkettar, DHPC) ma tqisux bħala effettivi biex jipprevjenu każijiet ta' doża eċċessiva, speċjalment meta din tkun intenzjonata, peress li l-informazzjoni għall-pazjenti u għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa diġà hija estensiva.

Fl-aħħar nett, il-profil PK kumpless wara doża eċċessiva ta' prodotti mediċinali li jkun fihom paracetamol MR, u l-fatt li l-protokoll tal-kura standard għal avvelenament bil-paracetamol mhuwiex adegwat għal dawn il-prodotti u għar-riskju serju tal-epatossicità relatat ma' doża eċċessiva bil-paracetamol, iqajjem riskju serju dwar is-saħħa pubblika fil-livell tal-Unjoni.

In-nuqqas ta' miżuri effettivi biex jipprevjenu b'mod suffiċjenti l-każijiet ta' doži eċċessivi u l-inċertezzi li jirrigwardaw il-fattibbiltà u l-effettività ta' protokoll tal-kura riveduti għal doži eċċessivi MR madwar l-UE, u l-iżvantaġġi li huma jikkawżaw lill-pazjenti huma ta' tħassib serju. Dan it-tħassib dwar is-sikurezza ta' korriment epatiku serju u potenzjalment fatali fil-każ ta' doża eċċessiva b'formulazzjonijiet MR tal-paracetamol ma jitqiesx li huwa minimizzat b'mod suffiċjenti permezz ta' attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju effettivi li jipprevjenu dan ir-riskju u li jimmaniġġjawh ladarba jseħħ. Il-minimizzazzjonijiet tar-riskji proposti mill-MAHs ma ġewx ikkunsidrati bħala fattibbli, effettivi u proporzjonati mill-PRAC. Fid-dawl ta' dan kollu, it-tħassib dwar is-sikurezza identifikat jaqbeż il-benefiċċji ta' dawn il-prodotti għall-kura tal-indikazzjonijiet approvati.

Bħala konsegwenza, il-PRAC jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom paracetamol li jerġu l-mediċina b'mod modifikat m'għadux favorevoli.

## **Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid**

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC f'Settembru 2017, żewġ MAHs (GSKCH and KRKA d.d., Novo mesto) talbu l-eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni u pprezentaw raġunijiet dettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid. Tlaqqgħet it-tieni laqgħa tal-grupp ta' esperti.

### **Diskussjoni tal-PRAC dwar ir-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid**

#### **A. Pilloli tal-paracetamol li jerġu l-mediċina b'mod modifikat**

Wara li kkunsidra r-raġunijiet dettaljati pprezentati mill-MAH, il-PRAC ikkonferma l-pożizzjoni preċedenti tiegħu li l-evidenza ta' vantaġġ kliniku tal-monokomponent tal-paracetamol MR f'uġiġh kroniku huwa żgħir ħafna. L-evidenza tal-effikaċċja f'uġiġh akut hija aktar robusta iżda l-ħtieġa klinika ta' formulazzjoni li terġi l-mediċina b'mod modifikat hija inqas importanti u l-benefiċċji ddikjarati tal-prodott mediċinali mhumiex sostanzjali għal din is-sitwazzjoni klinika. Filwaqt li jibbaża fuq id-data disponibbli, il-PRAC ma identifika l-ebda benefiċċju kliniku sostanzjali fl-indikazzjonijiet awtorizzati li jkunu speċifiċi biss għall-formulazzjoni MR.

Il-PRAC iddiskuta l-istudji kliniċi disponibbli matul il-fażi tal-eżaminazzjoni mill-ġdid fid-dawl tar-raġunijiet ipprezentati mill-MAH. Il-PRAC irrikonoxxa l-limitazzjonijiet tal-istudji eżistenti għaliex ma kinux tfasslu biex iqabblu l-influenza tad-doża mal-formulazzjoni fuq PK jew riżultat imprevedibbli. Id-data disponibbli tindika li l-pazjenti li jitqiesu f'riskju għoli ta' epatossicità huma dawk b'konċentrazzjonijiet inizjali għoljin tal-paracetamol. Il-maġġoranza kbira tal-każijiet serji rrapportati b'formulazzjoni MR tal-paracetamol seħħew f'doži eċċessivi b'aktar minn 30 g ta' paracetamol (li titqies bħala doża eċċessiva enormi minn Marks et al, 2017). Data mill-istudju minn Chiew u kollegi (2017) tindika li r-rata tal-epatossicità tonqos meta jingħataw jew karbonju attiv jew doża akbar ta' NAC lill-pazjenti. L-awturi ssuġġerew ukoll riskju negligibbli minn židiet modesti fid-doża tan-NAC f'dawk li jkollhom proporzjon għoli tal-paracetamol.

In-nomogramma Rumack-Matthew ġiet żviluppata għal doża eċċessiva waħda bil-ħin preċiż tal-ingestjoni u ma tistax tivvaluta b'mod preċiż ir-riskju wara doži eċċessivi ripetuti, doża eċċessiva akuta ta' prodott li jerġi l-mediċina b'mod sostnut, jew meta l-ħin tal-ingestjoni ma jkunx magħruf jew il-ħin li jipprezentaw il-pazjenti jkun jaqbeż 24 siegħa. L-assorbiment ittardjat jew l-ammonti massimi rdoppjati osservati kemm f'formulazzjoni MR kif ukoll IR tal-paracetamol, skont id-doża li tkun ġiet ingestita, ġew deskritti bħala aġġornati. In-nuqqasijiet tan-nomogramma Rumack-Matthew diġà ġew

identifikati, u b'hekk wasslu għal protokoll differenti ta' kura f'każ ta' koingestjoni ta' prodotti oħrajn (b'mod partikolari dawk li jaffettwaw il-motilità gastrika) jew f'każijiet fejn l-ebda informazzjoni ma tkun tista' tinkiseb mill-pazjenti (eż. il-ħin tal-ingestjoni ma jkunx magħruf).

Barra minn hekk, il-pubblikazzjonijiet li jiddeskrivu serje ta' każijiet ta' doża eċċessiva b'paracetamol li terfi l-medicina b'mod modifikat mill-Awstralja, bħal Graudins u kollegi (2010, 2014) ġew ivvalutati bħala li jipprovdu esperjenza dwar il-protokoll ta' kura bin-NAC u informazzjoni ta' appoġġ rigward il-PK tal-paracetamol f'każijiet ta' doża eċċessiva b'formulazzjoni MR.

Il-PRAC irrikonoxxa l-ħtieġa għal karatterizzazzjoni aħjar tar-riskju (relazzjoni mad-doża, il-koncentrazzjonijiet u t-tossicità), kif ukoll il-ħtieġa li jiġu indirizzati l-inċertezzu dwar il-ġestjoni tal-pazjenti b'doża eċċessiva ta' prodotti tal-paracetamol MR (eż. il-limitu xieraq biex tinbeda amministrazzjoni tan-NAC, id-doża u t-tul ta' żmien tal-kura tan-NAC kif ukoll in-numru ideali ta' koncentrazzjoni tal-paracetamol li jeħtieġ li jiġu ddeterminati). F'dan is-sens, it-tieni laqgħa tal-grupp ta' esperti esprimiet il-fehma li l-mudell attwalment propost mill-MAH ma kienx suffiċjenti minħabba l-limitazzjoni fid-daqs tal-kampjun u l-isfidi metodoloġiċi ulterjuri. Sabiex jiġu indirizzati l-inċertezzu fil-ġestjoni ta' każijiet ta' doża eċċessiva b'formulazzjoni MR tal-paracetamol, se jkun meħtieġ mudell mekkanistiku li jikkunsidra parametri rilevanti oħrajn (eż. is-solubbiltà tal-paracetamol, il-kinetika tal-metabolit tossiku (NAPQUI) u tan-NAC li jingħata bħala antidotu). Għalhekk, il-PRAC jikkunsidra li, fid-dawl tad-daqs tal-kampjun li huwa meħtieġ sabiex il-mudell ikollu biżżejjed setgħa biex jindirizza l-inċertezzu attwali, dan il-mudell mekkaniku ma setax jiġi żviluppat f'perjodu ta' żmien raġonevoli u l-pazjenti xorta jkunu esposti għar-riskju ta' doża eċċessiva bil-paracetamol MR.

Huwa rikonoxxut li r-rata ta' doża eċċessiva mhijiex l-istess fl-Istati Membri kollha tal-UE skont fatturi differenti (eż. l-istatus legali, il-mudell tal-użu ta' mediċini li jtaffu l-uġiġħ). Il-linji gwida dwar il-kura ta' doża eċċessiva jvarjaw ukoll bejn l-Istati Membri skont is-sistemi tal-kura tas-saħħa. Id-data disponibbli tissuġġerixxi b'mod ċar li l-kura bin-NAC m'għandhiex titwaqqaf qabel ma jkunu ġew iddeterminati l-koncentrazzjoni addizzjonali tal-paracetamol u l-valur tal-ALT. F'każijiet fejn id-doża ingestita ma tkunx magħrufa jew il-ħin tal-ingestjoni ma jkunx magħruf jew inkella jkunu ttieħdu sustanzi differenti, normalment il-kura bin-NAC tinbeda minnufih.

Fil-litteratura, ftit studji biss jinvestigaw jekk il-linji gwida dwar il-kura jiġux segwiti u fil-parti l-kbira dawn isiru ma' formulazzjoni IR u l-aktar fl-Awstralja. Madankollu, studju minn Carroll u kollegi (2015) li investiga l-influenza tal-bidla għal-linji gwida tar-Renju Unit dwar il-kura ta' doża eċċessiva wera li proporzjon ta' pazjenti diġà qegħdin jiġu kkurati fuq bażi ta' każ b'każ, indipendentement mil-linji gwida eżistenti tar-Renju Unit dwar il-kura.

Matul l-eżaminazzjoni mill-ġdid, sar paragun tal-effettività tal-protokoll tal-kura rivedut ma' dik tal-protokoll tal-kura standard stabbilit li jintuża għall-ġestjoni ta' doża eċċessiva bil-paracetamol IR fil-prevenzjoni tal-epatossicità relatata mal-paracetamol. Il-kejl tal-effikaċja ta' mudell modifikat jew ta' linji gwida ġodda għall-kura ta' doża eċċessiva tal-paracetamol MR ġie diskuss mit-tieni grupp ta' esperti ad-hoc, madankollu d-daqs tal-kampjun (100 pazjent) ma ġiex ikkunsidrat bħala suffiċjenti. Il-PRAC qabel mal-fehmiet tal-grupp ta' esperti ad-hoc.

Filwaqt li jista' jsir l-adattament tal-linji gwida eżistenti dwar il-kura ta' doża eċċessiva, il-PRAC ikkunsidra li l-iżvilupp ta' protokoll komuni jirriżulta fl-espożizzjoni żejda ta' ċerti pazjenti għan-NAC u għar-riskji sussegwenti relatati mal-użu tan-NAC (eż. ipersensittività, inkluż xokk anafilattiku).

Bħala parti mill-istrateġija tal-minimizzar tar-riskju tagħhom, l-MAH irrakkomanda li f'każ ta' avvelenament, is-servizzi mediċi ta' emergenza għandhom jikkuntattjaw minnufih liċ-Ċentri tal-Avvelenament nazzjonali. Madankollu, ir-rakkomandazzjoni qajmet dubju dwar il-fattibbiltà u l-PRAC ikkunsidra li din ma tirriżultax f'minimizzar tar-riskju effettiv fl-UE, peress li l-operazzjonijiet ta' dawn liċ-Ċentri huma differenti fl-Istati Membri tal-UE.

Barra minn hekk, il-MAH ippropona li jsir studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS, Post-authorisation safety study) sabiex jingabru d-dettalji tal-każijiet ta' doża eċċessiva bil-paracetamol MR u sabiex tiġi ottimizzata l-ġestjoni ta' doża eċċessiva.

Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-proposti t'hawn fuq ikollhom fattibbiltà u effettività dubjużi u li ma jindirizzawx b'mod effettiv ir-riskju tal-epatossicità wara doża eċċessiva intenzjonata jew aċċidentali. Il-PRAC ikkunsidra l-miżuri l-oħrajn tal-minimizzazzjoni tar-riskju proposti fil-proċedura tal-eżaminazzjoni mill-ġdid (eż. programmi skolastici, restrizzjoni għat-tip u għad-daqs tal-pakkett, materjal edukattiv u komunikazzjoni diretta lill-HCPs), iżda kkonkluda li dawn la jkunu suffiċjenti biżżejjed u lanqas xierqa biżżejjed biex jimminimizzaw b'mod adegwat ir-riskju ta' doża eċċessiva intenzjonata u mhix intenzjonata u r-riskju konsegwenzjali tal-epatossicità.

## **B. Pilloli tat-tramadol/tal-paracetamol li jerġu l-medicina b'mod prolungat**

L-MAH ippreżenta riċensjoni ("literature review") sabiex jiġġustifika l-benefiċċju kliniku tal-kombinazzjoni tat-tramadol/tal-paracetamol MR fil-ġestjoni tal-uġiġħ. Pilloli tat-tramadol/tal-paracetamol MR jiġu indikati għall-kura ta' kundizzjonijiet ta' wġiġħ moderat u serju. Mill-ħarsa analitika, żewġ pubblikazzjonijiet kienu l-aktar rilevanti, fejn Lasko u kollegi (2012) investigaw l-effikaċja tal-formulazzjoni MR tat-tramadol/tal-paracetamol għal uġiġħ akut fil-parti t'isfel tad-dahar, filwaqt li Lee u kollegi (2013) investigawha għal uġiġħ kroniku fil-parti t'isfel tad-dahar. Il-PRAC jirrikonoxxi li l-formulazzjoni MR tista' tipprovdi kontroll adegwat tal-uġiġħ u dożaġġ aktar baxx inaqqas il-possibbiltà ta' żbalji fil-medikazzjoni u ttejjeb il-konformità tal-pazjenti. Madankollu, fid-dawl tar-riskju relatat ma' dawn il-prodotti, il-PRAC ma setax jidentifika indikazzjoni b'benefiċċju kliniku sostanzjali li tkun speċifika biss għall-formulazzjoni MR tat-tramadol/tal-paracetamol.

Fil-laqgħa tal-grupp espert ad-hoc li saret matul l-eżaminazzjoni mill-ġdid, l-esperti kkonkludew li l-uniċi gruppi ta' pazjenti li jistgħu jibbenefikaw mill-prodott ta' kombinazzjoni tat-tramadol/tal-paracetamol MR huma dawk li jiġu affettwati minn uġiġħ kroniku u minn interruzzjonijiet fl-irqad minħabba l-uġiġħ. Min-naħa l-oħra, l-esperti kkunsidraw ukoll li m'hemmx biżżejjed evidenza f'din is-sitwazzjoni klinika sabiex jiġi appoġġjat il-valur miżjud tal-formulazzjoni MR tat-tramadol/tal-paracetamol fuq terapiji oħrajn f'dan il-grupp jew fi kwalunkwe grupp ieħor ta' pazjenti. Il-PRAC qabel mal-fehmiet tal-esperti.

Minħabba d-differenza fis-severità tal-kundizzjonijiet, hemm il-possibbiltà ta' differenza fir-riskju ta' suwiċidju bejn iż-żewġ gruppi ta' pazjenti li jużaw din il-kombinazzjoni ta' doża fissa bit-tramadol kontra l-paracetamol MR bħala l-monokomponent. Għandu jiġi kkunsidrat ukoll li jista' jkun hemm sottogrupp ta' persuni li jabbużaw mit-tramadol li fih ir-riskju ta' suwiċidju jkun differenti. Barra minn hekk, minħabba l-preżenza tal-komponent opjojde, hemm ir-riskju ta' doża eċċessiva mhux intenzjonata. Ġie nnotat ukoll li l-FDA irrikonoxxiet il-perikli tal-preskrizzjoni tal-kombinazzjoni tal-paracetamol u tal-opjojdi u, f'Jannar 2014, din implimentat ammont fiss ta' paracetamol approvat għal kull unità ta' dożaġġ tal-kombinazzjoni.

L-MAH irrefera li n-numru limitat ta' doži eċċessivi rrapportati mal-kombinazzjoni ta' doża fissa huwa limitat. Madankollu, dan għandu jitqiegħed fil-perspettiva tal-esponiment limitat.

Barra minn dan, il-PRAC ikkonferma li minkejja d-differenza fil-grupp fil-mira u fis-sitwazzjonijiet kliniċi, il-kombinazzjoni ta' doża fissa tal-paracetamol/tat-tramadol MR tista' tirriżulta f'doži eċċessivi li jkunu severi fid-dawl tar-riskju tal-epatossicità tal-paracetamol u t-tossicità tat-tramadol (eż. effetti tas-CNC li jinkludu riskju kbir ta' attacchi ta' puplesija, u insuffiċjenza tal-kliwi). Dawn id-doži eċċessivi huma aktar imprevedibbli u aktar kumplessi biex jiġu mmaniġġjati milli l-paracetamol MR waħedha minħabba l-kombinazzjoni mat-tramadol.

II-PRAC qabel mar-rizultat tal-laqgħa tal-grupp ta' esperti ad-hoc li saret matul l-eżaminazzjoni mill-ġdid, fejn l-esperti kkonkludew li mhux possibbli li minn mudell PK żviluppat għall-paracetamol jiġi estrapolat bħala ingredjent wieħed għall-kombinazzjoni tal-paracetamol/tat-tramadol. Mudell separat għall-kombinazzjoni li jkun ibbażat fuq data xierqa jkun meħtieġ sabiex jiġu indirizzati n-nuqqasijiet fil-ġestjoni ta' doża eċċessiva tal-kombinazzjoni.

II-PRAC ikkunsidra attivitajiet oħra tal-minimizzar tar-riskju proposti mill-MAH sabiex jiġi indirizzat ir-riskju assoċjat ma' doża eċċessiva tal-kombinazzjoni, bħall-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġu inklużi twissijiet aktar qawwijin relatati ma' pazjenti li jinsabu f'riskju u l-użu simultanju ma' prodotti oħra li fihom il-paracetamol, id-DHPC u r-restrizzjoni tad-disponibbiltà ta' ċertu tip ta' imballaġġ (jiġifieri flieken) u r-restrizzjoni tad-daqs tal-pakkett disponibbli (mass. 48 pillola). Filwaqt li ma għie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva fi tfal ta' taħt it-12-il sena, il-PRAC innota li r-riskju ta' doża eċċessiva mhux intenzjonata b'Doreta SR huwa minimu fil-grupp ta' pazjenti minħabba, eżempju, l-użu ristrett fit-tfal, il-pakkett rezistenti għat-tfal. B'mod ġenerali, il-miżuri proposti la għew ikkunsidrati suffiċjenti u lanqas xierqa sabiex ir-riskju ta' doża eċċessiva intenzjonata u mhux intenzjonata jiġi minimizzat b'mod adegwat. Fir-rigward tad-daqsijiet żgħir tal-pakketti, filwaqt li dawn setgħu kienu miżuri effiċjenti sabiex tiġi ristretta d-disponibbiltà, din ma tkunx adegwata għal prodotti mediċinali li jkunu rilevanti prinċipalment f'sitwazzjoni ta' wġiħ kroniku.

### **Konkluzjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju wara l-proċedura tal-eżaminazzjoni mill-ġdid**

Minbarra r-reviżjoni tad-data kollha pprezentata relatata mal-paracetamol MR u ma' prodotti tal-paracetamol/tat-tramadol MR, b'mod partikolari r-riskju ta' doži eċċessivi intenzjonati u aċċidentali relatati mal-użu tagħhom, il-PRAC ikkunsidra li r-riskju serju tal-epatossicità relatata ma' doži eċċessivi, il-profil PK kumpless ta' dawn il-prodotti wara doża eċċessiva, li jagħmel inadegwat il-protokoll standard tal-kura għal avvelenament bil-paracetamol, iqajjem riskju serju għas-saħħa pubblika fil-livell tal-Unjoni. L-argumenti pprezentati mill-MAHs u l-fehmiet espressi mill-esperti matul il-fażi tal-eżaminazzjoni mill-ġdid ma taffew l-ebda mit-tfassib tal-PRAC dwar il-PK kumpless osservat ma' doża eċċessiva u l-għażliet għall-ġestjoni tagħhom.

II-PRAC ikkonferma l-pożizzjoni tiegħu li sabiex jiġu kkaratterizzati aħjar ir-riskji u jiġu indirizzati aħjar l-inċertezzu dwar il-ġestjoni ta' doži eċċessivi, kien meħtieġ kampjun ta' daqs akbar sabiex il-mudell jithaddem b'mod suffiċjenti u kkonferma wkoll li dan il-mudell mekkaniku ma setax jiġi żviluppat f'perjodu ta' żmien regonevoli.

II-PRAC ivvaluta l-attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju proposti matul il-fażi tal-eżaminazzjoni mill-ġdid, u kkonkluda li hemm xi inċertezzu li jirrigwardaw il-fattibbiltà u l-effettività tagħhom, b'mod partikolari fir-rigward tal-protokoll tal-kura riveduti għal doži eċċessivi fl-UE, u l-ħsarat potenzjali lil pazjenti li jiġu esposti żżejjed għan-NAC mingħajr bżonn.

Huwa kkunsidrat li l-korriment epatiku serju u potenzjalment fatali fil-każ ta' doża eċċessiva bil-paracetamol MR u b'formulazzjonijiet MR tal-paracetamol/tat-tramadol ma jistgħux jiġu minimizzati b'mod suffiċjenti permezz ta' attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju effettivi li jipprevjenu dan ir-riskju u li jimmaniġġjawh ladarba jseħħ. Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, fl-indikazzjonijiet approvati dan ir-riskju jaqbeż il-benefiċċji tagħhom.

Għaldaqstant, fid-dawl ta' dan kollu, inkluża l-konsultazzjoni mat-tieni grupp ta' esperti ad-hoc, u l-argumentazzjoni pprezentata mill-MAHs fir-raġunijiet dettaljati kif ukoll fl-ispjegazzjonijiet orali, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-paracetamol li terħi l-mediċina b'mod modifikat u tal-prodotti li fihom il-paracetamol/it-tramadol m'għadux aktar favorevoli, u huwa



rrakkomanda li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-komunità ta' dawn il-prodotti għandhom jiġu sospizi.

## Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

### Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali li fihom il-paracetamol li terġi l-mediċina b'mod modifikat (ara l-Anness I).
- II-PRAC innota li l-effikaċja tal-paracetamol MR, bħala ingredjent wieħed jew f'kombinazzjoni mat-tramadol, għet iddokumentata f'mudelli ta' wġiġħ akut u kroniku rappreżentattivi, u li l-benefiċċji tal-paracetamol kif ukoll tat-tramadol b'mod ġenerali huma stabbiliti sew. II-PRAC innota l-benefiċċji speċifiċi ddikjarati tal-formulazzjonijiet MR relatati ma' tnaqqis fid-doża tal-pilloli ta' kuljum; minn 4 darbjet għal 3 darbjet ta' doża kuljum għall-prodotti b'ingredjent wieħed, u r-reġim semplifikat ta' 2 pilloli minn 4 għall-prodotti kkombinati.
- II-PRAC irrevoda d-data kollha disponibbli li għet ippreżentata fir-rigward ta' doża eċċessiva ta' prodotti MR li fihom il-paracetamol, inkluża doża eċċessiva intenzjonata u aċċidentali. Dan inkluda r-risposti ppreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq (MAHs) fil-ispjegazzjonijiet orali u bil-miktub, ir-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid kif ippreżentata miż-żewġ MAHs ikkonċernati, kif ukoll il-parir miż-żewġ gruppi ta' esperti fil-ġestjoni tal-avvelenament, fil-ġestjoni tal-uġiġħ u fil-farmakokinetika, studji ppubblikati u rapporti spontanji ta' doża eċċessiva. II-PRAC ikkunsidra wkoll il-ġestjoni tar-riskju ta' doži eċċessivi bil-paracetamol b'mod ġenerali, kemm fl-UE kif ukoll madwar id-dinja.
- II-PRAC ikkunsidra l-profil PK li jvarja ħafna ta' doži eċċessivi b'formulazzjonijiet tal-paracetamol MR, u l-inċertezzi relatati mal-kwantità u mal-formulazzjoni tal-prodott li l-pazjent ikun iġesta, iż-żieda fl-isfidi sabiex ir-riskju ta' tossiċità bil-paracetamol jiġi minimizzat b'mod effettiv.
- II-PRAC innota wkoll li, minbarra l-inċertezzi dwar kif jiġi minimizzat ir-riskju ta' tossiċità bil-paracetamol, il-profil tas-sikurezza tat-tramadol għe kkonkludat bħala li jippreżenta sfidi addizzjonali sabiex ir-riskji ta' tossiċità jiġu minimizzati (eż. effetti tas-CNS, riskju kbir ta' attacchi ta' puplesija u insuffiċjenza tal-kliewi) wara doża eċċessiva bi prodott ikkombinat tal-paracetamol u tat-tramadol li jerġi l-mediċina b'mod prolungat.
- II-PRAC ikkunsidra wkoll l-attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju proposti sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' doża eċċessiva permezz tal-edukazzjoni, tal-komunikazzjoni u tar-restrizzjoni tad-disponibbiltà, u kkonkluda li dawn il-miżuri ma jkunux biżżejjed sabiex ir-riskju ta' doži eċċessivi intenzjonati u aċċidentali jiġi minimizzat għal livell aċċettabbli. Barra minn dan, l-attivitajiet tal-minimizzar tar-riskju intiżi sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' korriment epatiku wara doża eċċessiva b'formulazzjoni MR tal-paracetamol jew bil-kombinazzjoni tal-paracetamol u tat-tramadol ma tqisux bħala biżżejjed effettivi u affidabbli.
- Fid-dawl tad-data disponibbli, inkluzi r-raġunijiet ippreżentati mill-MAHs matul il-fażi tal-eżaminazzjoni mill-ġdid, il-Kumitat ikkonkluda li r-riskju ta' korriment epatiku serju wara doża eċċessiva bi prodott li fihom paracetamol MR ma jistax jiġi minimizzat b'mod adegwat peress li dan ir-riskju jaqbeż il-benefiċċji ta' dawn il-prodotti fil-kura ta' wġiġħ u deni.

Għalhekk, fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju bi prodott li fihom il-paracetamol li terġi l-mediċina b'mod modifikat m'għadux aktar favorevoli u huwa rakkomanda li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-komunità ta' dawn il-prodotti għandhom jiġu sospiżi.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni, il-PRAC irrakkomanda li l-MAHs għandhom jipprovdu evidenza ta' miżuri proporzjonati, fattibbli u effettivi sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' korriment epatiku wara dożi eċċessivi intenzjonati jew aċċidentali bi prodotti li fihom il-paracetamol li terġi l-mediċina b'mod modifikat.

## **Pożizzjoni tas-CMDh**

Wara li ġiet riveduta r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet u r-raġunijiet globali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Is-CMDh ikkunsidra d-dokumenazzjoni li ġiet ippreżentata minn MAH wieħed (KRKA d.d., Novo mesto) bħala appoġġ għall-prodott tagħhom u kkonkluda li dan ma affettwax il-konkluzjonijiet tal-PRAC.

## ***Konkluzjoni ġenerali***

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li jkun fihom il-paracetamol, li terfi l-medicina b'mod modifikat jew b'mod prolungat, mhux favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CMDh jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-komunità għal prodotti li fihom il-paracetamol, li terfi l-medicina b'mod modifikat jew b'mod prolungat.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni ta' prodotti li fihom il-paracetamol, li terfi l-medicina b'mod modifikat u prolungat, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fuq is-suq għandhom jipprovdu evidenza li tappoġġja miżuri proporzjonati, fattibbli u effettivi għall-prevenzjoni tar-riskju ta' doża eċċessiva u sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' korriment epatiku wara dozi eċċessivi intenzjonati jew aċċidentali bi prodotti li fihom il-paracetamol li terfi l-medicina b'mod modifikat.