

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Em 30 de junho de 2016, a Suécia desencadeou um procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações supracitadas na relação benefício-risco dos medicamentos com propriedades de libertação modificada ou prolongada contendo paracetamol e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado destes medicamentos deveria(m) ser mantida(s), alterada(s), suspensa(s) ou revogada(s).

O PRAC adotou uma recomendação em 30 de novembro de 2017 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O paracetamol é um dos compostos mais frequentemente utilizados a nível mundial; o seu uso como medicamento antipirético ou analgésico tem sido predominante desde 1955. O paracetamol é utilizado em vários tipos de dor, tais como cefaleias, enxaquecas, dismenorreia, garganta inflamada, dor musculoesquelética, dor após procedimentos dentários/extração de dentes, dor de dentes e dor da osteoartrite, e para a febre. Sob condições normais de utilização, possui um perfil benefício-risco favorável estabelecido.

Estão disponíveis em vários Estados-Membros da UE medicamentos com propriedades de libertação modificada ou prolongada contendo paracetamol, que se destinam a ter uma ação mais prolongada. Estes incluem medicamentos com paracetamol como componente único; nomeadamente comprimidos de libertação modificada (LM) contendo 500 mg, 665 mg ou 1000 mg de paracetamol e comprimidos de libertação prolongada com 500 mg de paracetamol. Além disso, existem medicamentos de associação de libertação prolongada contendo tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg.

Os benefícios específicos reivindicados das formulações de LM relacionados com uma redução da toma diária de comprimidos (de 4 para 3 tomas diárias para os medicamentos de componente único e o regime simplificado de 4 para 2 comprimidos para os medicamentos de associação) não são superiores aos riscos de toxicidade hepática em caso de sobredosagem.

A principal preocupação de segurança com o paracetamol é a toxicidade hepática após a ingestão de doses elevadas supraterapêuticas, que pode ser fatal se não for adequadamente tratada. O paracetamol é responsável pela ingestão tóxica mais frequentemente comunicada de uma substância farmacêutica no Reino Unido e em certos países do EEE (p. ex. Suécia), sendo o agente medicamentoso mais frequentemente envolvido em danos autoinfligidos de forma intencional. Se o doente recorrer atempadamente às urgências após uma sobredosagem, está disponível um antídoto eficaz — N-acetilcisteína (NAC). A maioria dos países adotou diretrizes que se baseiam num nomograma para estabelecer se o doente deve ou não ser tratado com NAC, relacionando a concentração sérica de paracetamol com o número de horas entre a ingestão e a análise ao sangue. A maioria dos episódios de hepatotoxicidade ocorre em resultado de uma apresentação tardia no hospital.

Para paracetamol comprimidos de LM, foram identificadas 319 notificações espontâneas de acontecimentos adversos de sobredosagem (SD) desde a autorização de introdução no mercado. Destes 319 casos, quase todos (98%) são da Suécia (67%) e da Austrália (31%). A maioria dos doentes recuperou ou melhorou, enquanto 2 doentes necessitaram de transplantes hepáticos. Foram notificados 5 casos fatais entre os 319 casos. Sete casos foram notificados como tendo sido não intencionais, mas nenhum deles foi fatal.

Numa pesquisa em centros nacionais antivenenos durante este procedimento, foram identificados três casos de sobredosagem (nenhum deles fatal) que envolveram o medicamento de associação de dose fixa tramadol/paracetamol, pois apenas é comercializado o Doreta SR. O Diliban Retard não foi ainda colocado no mercado da UE.

Os dados publicados pelo Centro Antivenenos sueco descreveram uma série de 53 doentes com sobredosagem notificada com paracetamol 665 mg LM (intervalo de 10-166 g). Foi observada uma variabilidade muito elevada nos perfis FC dos doentes envenenados com formulações de LM. Tanto a duração da absorção como a semivida terminal foram prolongadas nos doentes envenenados, resultando por vezes em picos duplos. O cruzamento tardio do nomograma de tratamento padrão foi observado em 19% dos casos. Onze doentes (21%) apresentaram uma alanina aminotransferase (ALT) sérica acima do intervalo de referência (ALT >50 UI/L) ao fim de 24 horas ou posteriormente. Destes doentes, seis desenvolveram hepatotoxicidade (ALT >1000 UI/L). Sete dos onze doentes com um nível de ALT acima do intervalo de referência foram tratados com NAC num período de 8 horas após a ingestão, três dos quais desenvolveram hepatotoxicidade. O PRAC concluiu que as recomendações de tratamento de sobredosagens baseadas em formulações de paracetamol padrão, incluindo a utilização do nomograma, são inadequadas após a ingestão de doses tóxicas de formulações de LM. A dose é um fator importante quando se interpretam dados de envenenamento com paracetamol. É consensual na comunidade científica que as sobredosagens massivas constituem um enorme desafio. As características FC inerentes destes medicamentos de LM, com uma parte do conteúdo de paracetamol a ser libertada imediatamente e uma parte (maior) com libertação retardada, diferem das formulações de libertação imediata (LI). Isto traduz-se em diferentes perfis FC também em sobredosagens, o que é corroborado pelos dados disponíveis, incluindo séries de casos publicados. Tal inclui exposição inesperadamente prolongada ao paracetamol e picos duplos. Esta imprevisibilidade não foi suficientemente mitigada pelas medidas de modelação e simulação submetidas pelo titular da AIM GSK Consumer Healthcare. Além disso, o papel dos fatores de risco, como a comedicação ou as doenças subjacentes no perfil FC, em particular a formação atrasada e de pico duplo, não é suficientemente compreendido para prever a população em risco e tratar melhor os casos de sobredosagem com medicamentos que contêm paracetamol de LM.

No âmbito deste procedimento, foi realizada uma reunião de um grupo de peritos *ad hoc* com peritos científicos e clínicos no tratamento do envenenamento. Os peritos partilharam da opinião do PRAC relativamente às complicações na avaliação e no tratamento do envenenamento por paracetamol de LM e ao subsequente potencial associado de danos graves, devido ao perfil de libertação imprevisível do paracetamol de LM, ao perfil FC e à dificuldade em estabelecer e implementar um protocolo de tratamento ideal do envenenamento por paracetamol de LM que está associado a complicações adicionais. Os peritos também observaram que será necessário ter protocolos separados para tratar a sobredosagem com paracetamol de LI e a sobredosagem com paracetamol de LM ou com uma formulação desconhecida; e que os atuais nomogramas só são relevantes para as formulações de paracetamol de LI.

Para além das preocupações expressas em relação às formulações de LM que contêm paracetamol como componente único, os peritos concluíram que o tratamento da sobredosagem com medicamentos de associação paracetamol/tramadol levanta preocupações adicionais. Isto deveu-se ao perfil de segurança do tramadol (p. ex. convulsões, vômitos), que o grupo considerou muito suscetível de apresentar desafios adicionais para o tratamento de uma sobredosagem com um medicamento de associação de libertação prolongada de paracetamol e tramadol.

Durante o procedimento, todos os titulares das AIM recomendaram, como parte da estratégia de minimização de riscos, que, em caso de envenenamento, os serviços de emergência médica devem contactar imediatamente os centros nacionais antivenenos. Contudo, não é claro se essa recomendação é viável e se irá resultar numa minimização eficaz dos riscos por toda a UE, pois as

operações desses centros são diferentes nos vários Estados-Membros da UE. Além disso, todos os titulares das AIM propuseram a realização de um estudo de segurança pós-autorização (PASS) para recolher informações acerca dos casos de sobredosagem com paracetamol e para otimizar o tratamento da sobredosagem. O PRAC também considerou, não obstante as preocupações de viabilidade e eficácia, que as limitações dessas medidas não seriam proporcionais, sobretudo considerando os benefícios modestos destes medicamentos.

A elevada variabilidade do perfil FC de uma sobredosagem com um medicamento que contenha paracetamol de LM e as incertezas constantemente presentes relacionadas com a formulação (paracetamol de LI ou LM) e a dose que o doente ingeriu levam a uma preocupação séria de segurança no tratamento das sobredosagens de paracetamol. Para o doente individual que tomou uma sobredosagem de LM, isto significa um encontro mais prolongado e mais complexo com os serviços de saúde e uma incerteza relativamente à possibilidade de ser disponibilizado um tratamento adequado. Esta incerteza não é aceitável para o PRAC face à gravidade da toxicidade hepática associada à sobredosagem de paracetamol. Um protocolo baseado num tratamento sistemático com NAC também levaria a um conjunto de doentes desnecessariamente tratados ou sobretratados com NAC, o que não é proporcional nem aceitável face às reações adversas cutâneas, tais como erupção cutânea, comichão e rubor, e gastrointestinais, tais como náuseas e vômitos, associadas ao tratamento com NAC. Todas estas incertezas e as desvantagens identificadas para os doentes que tomaram uma sobredosagem de paracetamol colocam seriamente em causa a viabilidade e a fiabilidade das recomendações propostas pelos titulares das AIM.

O PRAC concluiu que o regime padrão para o tratamento do envenenamento por paracetamol, incluindo o uso do nomograma, que tem tido sucesso na prevenção da hepatotoxicidade após sobredosagens de LI, é inadequado para o tratamento de sobredosagem com uma formulação de LM de paracetamol. Embora tenha sido reconhecido que a colheita repetida e ajustada a cada doente de amostras de plasma para determinação dos níveis de paracetamol e de enzimas hepáticas juntamente com a administração personalizada de NAC poderá ser suficiente para evitar lesões hepáticas graves, se o doente se apresentar atempadamente na unidade de emergência médica, atualmente não é possível determinar um protocolo de sobredosagens eficaz e proporcional para essas sobredosagens devido à falta de dados.

Além disso, é questionada a viabilidade da determinação e da implementação de medidas eficazes nos diferentes Estados-Membros, devido à complexidade de gerir dois protocolos específicos, uma monitorização apertada (aumento do número de colheitas de amostras de sangue) e a complexidade causada pela incerteza acerca da formulação ingerida que é prejudicial para o doente, face ao risco de não utilizar um protocolo eficaz e à preocupação de segurança relacionada com a administração desnecessária de NAC.

Não obstante a viabilidade de um protocolo de sobredosagens revisto, não é aceitável para o PRAC expor os doentes a esse protocolo revisto sem que existam provas suficientes da sua eficácia. A este respeito, não foi aprovada a proposta dos titulares das AIM de obter mais experiência acerca deste protocolo revisto proposto através de um estudo de segurança pós-autorização.

Todos os titulares das AIM propuseram medidas adicionais que iriam minimizar mais os riscos associados à sobredosagem com a formulação de LM, nomeadamente um folheto informativo atualizado, comunicação aos profissionais de saúde (comunicação direta aos profissionais de saúde [CDPS], materiais educacionais), classificação quanto à dispensa ao público e restrição do acesso dos doentes à apresentação em frascos e às embalagens de blíster de maiores dimensões. Estas medidas de minimização do risco destinadas a reduzir o risco de lesões hepáticas após uma sobredosagem com uma formulação de LM de paracetamol ou com a associação de paracetamol e tramadol não foram consideradas suficientemente eficazes e fiáveis pelo PRAC. Em particular no que respeita à

sobredosagem intencional. Na realidade, o medicamento já se encontra sujeito a receita médica nos Estados-Membros da UE envolvidos, à exceção de Portugal — esta medida teria um efeito limitado a PT e não minimizaria mais o risco nos outros Estados-Membros da UE. A restrição do tamanho das embalagens, apesar de não ser desprovida de efeito, não restringiria suficientemente o acesso a estes medicamentos e é improvável que evite sobredosagens, em particular as intencionais. As medidas destinadas a melhorar o conhecimento acerca do risco de sobredosagem (material educacional, informação do medicamento, rotulagem, CDPS) não foram consideradas eficazes para a prevenção de casos de sobredosagem, especialmente quando intencionais, pois a informação para os doentes e os profissionais de saúde já é extensa.

Em conclusão, o complexo perfil FC após uma sobredosagem com medicamentos contendo paracetamol de LM e o facto de o protocolo de tratamento padrão para o envenenamento por paracetamol ser inadequado para estes medicamentos, além do risco grave de hepatotoxicidade relacionada com uma sobredosagem com paracetamol, representam um risco sério para a saúde pública a nível da União.

A ausência de medidas eficazes para prevenir suficientemente os casos de sobredosagem e as incertezas relativas à viabilidade e à eficácia dos protocolos de tratamento revistos para sobredosagens de LM em toda a UE, bem como as desvantagens que causariam para os doentes, constituem preocupações sérias. Não se considera que esta preocupação de segurança de lesões hepáticas graves e potencialmente fatais em caso de sobredosagem com formulações de paracetamol de LM seja suficientemente minimizada por medidas de minimização do risco eficazes para prevenir este risco e para o tratar caso ocorra. As medidas de minimização do risco propostas pelos titulares das AIM não são consideradas viáveis, eficazes nem proporcionais pelo PRAC. Face ao acima exposto, a preocupação de segurança identificada não é superada pelos benefícios destes medicamentos para o tratamento das indicações aprovadas.

Em consequência, o PRAC considera que a relação benefício-risco dos medicamentos contendo paracetamol de libertação modificada deixou de ser favorável.

## **Procedimento de reexame**

Após a adoção da recomendação do PRAC em setembro de 2017, dois titulares de AIM (GSKCH e KRKA d.d., Novo mesto) solicitaram o reexame da recomendação e submeteram fundamentos detalhados para o reexame. Foi convocada uma segunda reunião do grupo de peritos.

### **Discussão do PRAC relativamente aos fundamentos detalhados para o reexame**

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

Tendo considerado os fundamentos detalhados submetidos pelo titular da AIM, o PRAC confirmou a sua posição anterior de que as provas de uma vantagem clínica de paracetamol de LM monocomponente na dor crónica são muito fracas. As provas da eficácia na dor aguda são mais robustas, mas a necessidade clínica de uma formulação de libertação modificada é menos importante e os benefícios reivindicados do medicamento não são substanciais para este cenário clínico. Com base nos dados disponíveis, o PRAC não identificou nas indicações autorizadas nenhum benefício clínico substancial que seria específico apenas para a formulação de LM.

O PRAC discutiu os estudos clínicos disponíveis durante a fase de reexame face aos fundamentos submetidos pelo titular da AIM. O PRAC reconheceu as limitações dos estudos existentes, pois não foram concebidos para comparar a influência da dose *versus* a formulação na FC ou no resultado imprevisível. Os dados disponíveis indicam que os doentes considerados em elevado risco de hepatotoxicidade são os que têm elevadas concentrações iniciais de paracetamol. A vasta maioria dos

casos graves notificados com a formulação de LM de paracetamol ocorreu em sobredosagens com mais de 30 g de paracetamol (considerada uma sobredosagem massiva por Marks *et al*, 2017). Os dados do estudo de Chiew e colegas (2017) indicam que a taxa de hepatotoxicidade diminui quando é administrado aos doentes carvão ativado ou uma dose aumentada de NAC. Os autores também sugerem um risco insignificante de aumentos modestos da dose de NAC nos doentes com uma elevada proporção de paracetamol.

O nomograma de Rumack-Matthew foi desenvolvido para uma sobredosagem única com um tempo de ingestão preciso e não consegue avaliar rigorosamente o risco após sobredosagens repetidas, sobredosagem aguda de um medicamento de libertação sustentada ou quando o tempo de ingestão é desconhecido ou os doentes se apresentaram após 24 horas. Foram descritos até à data casos de absorção atrasada ou de picos duplos observados com as formulações de paracetamol de LI e de LM, dependendo da dose ingerida. As limitações do nomograma de Rumack-Matthew já tinham sido identificadas, levando assim a diferentes protocolos de tratamento em caso de coingestão de outros medicamentos (em particular os que afetam a motilidade gástrica) ou em casos em que não é possível obter informações dos doentes (p. ex. o momento da ingestão é desconhecido).

Além disso, publicações da Austrália que descrevem séries de casos de sobredosagem com paracetamol de libertação modificada, como a de Graudins e colegas (2010, 2014), foram avaliadas como fornecendo experiência sobre o protocolo de tratamento com NAC e informação de suporte relativamente à FC do paracetamol em casos de sobredosagem com a formulação de LM.

O PRAC reconheceu a necessidade de uma melhor caracterização do risco (relação com a dose, as concentrações e a toxicidade), bem como a necessidade de abordar as incertezas no tratamento de doentes com sobredosagem com medicamentos de paracetamol de LM (p. ex. o limiar apropriado para iniciar a administração de NAC, a dose e a duração do tratamento com NAC, bem como o número ideal de vezes que a concentração de paracetamol necessita de ser determinada). Neste sentido, a segunda reunião do grupo de peritos expressou a opinião de que o modelo atualmente proposto pelo titular da AIM não era suficiente devido à limitação do tamanho da amostra e a outros desafios metodológicos. Para resolver as incertezas no tratamento de casos de sobredosagem com a formulação de LM de paracetamol, seria necessário um modelo mecanístico que tomasse em consideração outros parâmetros relevantes (p. ex. solubilidade do paracetamol, cinética do metabolito tóxico [NAPQUI] e da NAC administrada como antídoto). Por conseguinte, o PRAC considera que, face ao tamanho da amostra necessário para que o modelo tenha um poder estatístico suficiente para resolver as incertezas atuais, não seria possível desenvolver tal modelo mecanístico num período de tempo razoável e os doentes ainda estariam expostos ao risco de sobredosagem com paracetamol de LM.

Reconhece-se que a taxa de sobredosagem não é a mesma em todos os EM da UE, dependendo de diferentes fatores (p. ex. estatuto legal, padrão de utilização de medicamentos para alívio da dor). As diretrizes de tratamento da sobredosagem também diferem entre EM, consoante os sistemas de saúde. Os dados disponíveis sugerem claramente que o tratamento com NAC não deve ser descontinuado antes de ter sido determinada uma concentração adicional de paracetamol e o valor da ALT. Nos casos em que a dose ingerida ou o momento da ingestão seja desconhecido ou tenham sido tomadas substâncias diferentes, o tratamento com NAC é, de um modo geral, iniciado imediatamente.

Na literatura, apenas alguns estudos investigaram se as diretrizes de tratamento são seguidas e foram efetuados principalmente com a formulação de LI e sobretudo na Austrália. No entanto, o estudo de Carroll e colegas (2015) que analisou a influência da alteração das diretrizes de tratamento de sobredosagens do Reino Unido revelou que uma percentagem dos doentes já está a ser tratada numa base casuística, independentemente das diretrizes de tratamento existentes no Reino Unido.

Durante o reexame, foi efetuada uma comparação da eficácia do protocolo de tratamento revisto com a do protocolo de tratamento padrão estabelecido utilizado para o tratamento de sobredosagens com

paracetamol de LI na prevenção de hepatotoxicidade relacionada com o paracetamol. A medição da eficácia de um modelo modificado ou de novas diretrizes para o tratamento da sobredosagem com paracetamol de LM foi discutida pelo segundo grupo de peritos *ad hoc*. Contudo, o tamanho da amostra (100 doentes) não foi considerado suficiente. O PRAC concordou com as opiniões do grupo de peritos *ad hoc*.

Embora possa ser feita uma adaptação das diretrizes existentes relativas ao tratamento da sobredosagem, o PRAC considerou que o desenvolvimento de um protocolo comum resultaria na sobre-exposição de certos doentes à NAC e aos riscos subsequentes relacionados com o uso de NAC (p. ex. hipersensibilidade, incluindo choque anafilático).

Como parte da sua estratégia de minimização de riscos, os titulares das AIM recomendaram que, em caso de envenenamento, os serviços de emergência médica devem contactar imediatamente os centros nacionais antivenenos. Contudo, a viabilidade de uma recomendação desse tipo é questionável e o PRAC considerou que não resultaria numa minimização eficaz do risco em toda a UE, pois as operações desses centros são diferentes nos vários Estados-Membros da UE.

Além disso, o titular da AIM propôs a realização de um estudo de segurança pós-autorização (PASS) para recolher informações acerca dos casos de sobredosagem com paracetamol de LM e para otimizar o tratamento da sobredosagem.

O PRAC também considerou que as propostas supra teriam uma viabilidade e uma eficácia questionáveis e não resolveriam eficazmente o risco de hepatotoxicidade após uma sobredosagem intencional ou acidental. O PRAC considerou as outras medidas de minimização do risco propostas no âmbito do procedimento de reexame (p. ex. programas escolares, restrição do tipo e do tamanho da embalagem, materiais educacionais e comunicação direta aos profissionais de saúde), mas concluiu que não seriam suficientes nem apropriadas para minimizar adequadamente o risco de sobredosagem intencional e não intencional e o conseqüente risco de hepatotoxicidade.

## **B. Comprimidos de libertação prolongada de tramadol/paracetamol**

O titular da AIM submeteu uma revisão da literatura para justificar o benefício clínico da associação de LM tramadol/paracetamol no tratamento da dor. Os comprimidos de LM de tramadol/paracetamol são indicados para o tratamento de situações de dor moderada e intensa. Da revisão da literatura, duas publicações foram as mais relevantes: a de Lasko e colegas (2012) que analisou a eficácia da formulação de LM de tramadol/paracetamol para a dor lombar aguda, e a de Lee e colegas (2013) para a dor lombar crónica. É reconhecido pelo PRAC que a formulação de LM pode proporcionar um controlo adequado da dor e que a menor dosagem diminui a possibilidade de erros de medicação e melhora a adesão dos doentes à terapêutica. Contudo, face ao risco relacionado com estes medicamentos, o PRAC não conseguiu identificar uma indicação com benefício clínico substancial que seria específica apenas da formulação de LM de tramadol/paracetamol.

Na reunião do grupo de peritos *ad hoc* realizada durante o reexame, os peritos concluíram que os únicos grupos de doentes que poderão beneficiar do medicamento de associação tramadol/paracetamol de LM são os afetados por dor crónica e interrupções do sono devido à dor. Por outro lado, os peritos também consideraram que as provas existentes neste cenário clínico são insuficientes para corroborar o valor acrescentado da formulação de LM de tramadol/paracetamol em relação a outras terapias nessa população ou em qualquer outro grupo de doentes. O PRAC concordou com as opiniões dos peritos.

Devido à diferença na gravidade das doenças, é possível que exista uma diferença no risco de ideação suicida entre estas duas populações de doentes que utilizam esta associação de dose fixa com tramadol *versus* o paracetamol de LM como monocomponente. Há também que ter em conta que

poderá existir um subgrupo de abusadores de tramadol para o qual o risco de ideação suicida é diferente. Além disso, devido à presença do componente opioide, há um risco de sobredosagem não intencional. Também foi observado que a FDA reconheceu os perigos da prescrição de associação de paracetamol e opioides e, em janeiro de 2014, implementou uma quantidade fixa de paracetamol aprovada por dose unitária da associação.

O titular da AIM referiu o número limitado de sobredosagens notificadas com a associação de dose fixa. Contudo, isto tem de ser posto em perspetiva da exposição limitada.

Além disso, o PRAC confirmou que, apesar da diferença na população-alvo e nos cenários clínicos, a associação de dose fixa de paracetamol/tramadol de LM pode resultar em sobredosagens que são graves face ao risco de hepatotoxicidade do paracetamol e à toxicidade do tramadol (p. ex. efeitos a nível do SNC, incluindo elevado risco de convulsões e insuficiência renal). Estas sobredosagens são ainda mais imprevisíveis e mais complexas de tratar do que com apenas paracetamol de LM, devido à associação com tramadol.

O PRAC concordou com o resultado de uma reunião do grupo de peritos *ad hoc* realizada durante o reexame, na qual os peritos concluíram que não é possível extrapolar a partir de um modelo FC desenvolvido para o paracetamol como componente único para a associação de paracetamol/tramadol. Seria necessário um modelo separado para a associação, baseado em dados apropriados, para resolver as incertezas no tratamento de uma sobredosagem com a associação.

Foram consideradas pelo PRAC outras medidas de minimização do risco propostas pelo titular da AIM para resolver o risco associado à sobredosagem da associação, nomeadamente a atualização da informação do medicamento de modo a incluir advertências mais fortes relacionadas com os doentes em risco e o uso concomitante de outros medicamentos contendo paracetamol, CDPS e restrição da disponibilidade de certos tipos de embalagem (ou seja, frascos), e restrição dos tamanhos de embalagem disponíveis (máx. 48 comprimidos). Apesar de não terem sido notificados casos de sobredosagem em crianças com menos de 12 anos de idade, o PRAC observou que o risco de sobredosagem não intencional com Doreta SR é mínimo na população de doentes, nomeadamente devido ao uso restrito em crianças e à embalagem à prova de crianças. Globalmente, as medidas propostas não foram consideradas suficientes nem apropriadas para minimizar adequadamente o risco de sobredosagens intencionais ou não intencionais. No que respeita aos tamanhos de embalagem pequenos, embora esta pudesse ter sido uma medida eficiente para restringir a disponibilidade, não seria adequada para medicamentos relevantes sobretudo num cenário de dor crónica.

### **Conclusões sobre a relação benefício-risco após o procedimento de reexame**

Na sequência da revisão de todos os dados submetidos relacionados com os medicamentos de paracetamol de LM e paracetamol/tramadol de LM, em particular o risco de sobredosagens intencionais e acidentais relacionado com o seu uso, o PRAC considerou que o risco grave de hepatotoxicidade relacionada com sobredosagens e o perfil FC complexo destes medicamentos após uma sobredosagem, que torna o protocolo de tratamento padrão para o envenenamento por paracetamol inadequado, suscitam um sério risco para a saúde pública a nível da União. Os argumentos apresentados pelos titulares das AIM e as opiniões expressas pelos peritos durante a fase de reexame não atenuaram nenhuma das preocupações do PRAC relativamente à FC complexa observada com sobredosagens e às opções para o seu tratamento.

O PRAC confirmou a sua posição de que, para caracterizar melhor os riscos e resolver as incertezas acerca do tratamento de sobredosagens, era necessário um maior tamanho de amostra para que o modelo tivesse um poder estatístico suficiente e que não seria possível desenvolver esse modelo mecanístico num espaço de tempo razoável.



O PRAC avaliou as medidas de minimização do risco propostas durante a fase de reexame e concluiu que existiam incertezas relativas à sua viabilidade e eficácia, em particular no que respeita aos protocolos de tratamento revistos para sobredosagens de LM em toda a UE e aos potenciais danos para os doentes que seriam desnecessariamente expostos à NAC.

Considera-se que as lesões hepáticas graves e potencialmente fatais em caso de sobredosagem com formulações de paracetamol de LM e de paracetamol/tramadol de LM não podem ser suficientemente minimizadas por medidas de minimização do risco eficazes para prevenir este risco e para o tratar caso ocorra. Face ao acima exposto, considera-se que este risco não é superado pelos seus benefícios nas indicações aprovadas.

Por conseguinte, face a tudo o acima exposto, incluindo a consulta com o segundo grupo de peritos *ad hoc* e a argumentação apresentada pelos titulares das AIM nos fundamentos detalhados, bem como nas apresentações orais, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm paracetamol ou paracetamol/tramadol de libertação modificada deixou de ser favorável e recomendou que as autorizações de introdução no mercado desses medicamentos sejam suspensas.

## Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada (ver anexo I).
- O PRAC observou que a eficácia do paracetamol de LM, como componente único ou em associação com tramadol, foi documentada em modelos representativos de dor aguda e crónica e que os benefícios do paracetamol, bem como do tramadol em geral, estão bem estabelecidos. O PRAC observou os benefícios específicos reivindicados das formulações de LM relacionados com uma redução da toma diária de comprimidos; de 4 para 3 tomas diárias para os medicamentos de componente único e o regime simplificado de 4 para 2 comprimidos para os medicamentos de associação.
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis submetidos respeitantes à sobredosagem com medicamentos que contêm paracetamol de LM, incluindo sobredosagem intencional e acidental. Isto incluiu as respostas submetidas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado (titulares das AIM) por escrito e durante apresentações orais, os fundamentos para o reexame submetidos pelos dois titulares das AIM envolvidos, bem como o aconselhamento dos dois grupos de peritos no tratamento do envenenamento, tratamento da dor e farmacocinética, estudos publicados e notificações espontâneas de sobredosagem. O PRAC também considerou a gestão do risco de sobredosagens com paracetamol em geral, quer na UE quer a nível mundial.
- O PRAC considerou que o perfil FC altamente variável de sobredosagens com formulações de paracetamol de LM e as incertezas relacionadas com a quantidade e a formulação do medicamento que o doente ingeriu aumentam os desafios para minimizar eficazmente o risco de toxicidade do paracetamol.
- O PRAC também observou que, para além das incertezas relativas à forma de minimizar o risco de toxicidade do paracetamol, o perfil de segurança do tramadol foi considerado como apresentando desafios adicionais para a minimização dos riscos de toxicidade (p. ex. efeitos a nível do SNC, elevado risco de convulsões e de insuficiência renal), após uma sobredosagem com um medicamento de associação de libertação prolongada de paracetamol e tramadol.
- O PRAC também considerou as medidas de minimização do risco propostas para reduzir o risco de sobredosagem através de educação, comunicação e restrição da disponibilidade e concluiu que estas medidas não seriam suficientes para minimizar o risco de sobredosagens intencionais e acidentais para um nível aceitável. Além disso, as medidas de minimização do risco destinadas a reduzir o risco de lesões hepáticas após uma sobredosagem com uma formulação de LM de paracetamol ou da associação de paracetamol e tramadol não foram consideradas suficientemente eficazes e fiáveis.
- O Comité concluiu, face aos dados disponíveis, incluindo os fundamentos detalhados submetidos pelos titulares das AIM durante a fase de reexame, que o risco de lesões hepáticas graves após uma sobredosagem com medicamentos que contenham paracetamol de LM não podia ser adequadamente minimizado de modo que este risco pudesse ser superado pelos benefícios destes medicamentos no tratamento da dor e da febre.

Por conseguinte, face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada deixou de ser favorável e recomendou que as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos sejam suspensas.

Para levantar a suspensão, o PRAC recomendou que os titulares das AIM forneçam provas de medidas proporcionais, viáveis e eficazes para minimizar o risco de lesões hepáticas após sobredosagens intencionais ou acidentais com medicamentos que contenham paracetamol de libertação modificada.

### **Posição do CMDh**

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

O CMDh considerou a documentação submetida por um titular de AIM (KRKA d.d., Novo mesto) em suporte do seu medicamento e concluiu que não afetava as conclusões do PRAC.

### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CMDh recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada.

Para que a suspensão dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada seja levantada, os titulares das autorizações de introdução no mercado devem fornecer provas em suporte de medidas proporcionais, viáveis e eficazes para prevenir o risco de sobredosagem e minimizar o risco de lesões hepáticas após sobredosagens intencionais ou acidentais com medicamentos que contenham paracetamol de libertação modificada.