

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 30 iunie 2016, Suedia a declanșat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc în cazul medicamentelor cu eliberare modificată sau cu eliberare prelungită care conțin paracetamol și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația (autorizațiile) de punere pe piață pentru aceste medicamente trebuie menținută (menținute), modificată (modificate), suspendată (suspendate) sau revocată (revocate).

PRAC a adoptat o recomandare la 30 noiembrie 2017, aceasta fiind ulterior analizată de CMD(h) în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Paracetamolul este unul dintre compușii cel mai frecvent utilizați la nivel mondial; utilizarea acestuia ca medicament antipiretic sau analgezic este predominantă începând din 1955. Paracetamolul se utilizează împotriva durerii de diferite tipuri, cum ar fi cefalee, migrenă, dismenoree, dureri în gât, dureri musculo-scheletice, dureri după proceduri stomatologice/extracții dentare, dureri de dinți și dureri datorate osteoartritei, precum și împotriva febrei. În condiții normale de utilizare, pentru acest medicament a fost stabilit un profil beneficiu-risc favorabil.

În mai multe state membre ale UE sunt disponibile medicamente cu proprietăți de eliberare modificată sau prelungită care conțin paracetamol, care sunt destinate să aibă o acțiune mai îndelungată. Printre acestea se regăsesc medicamente care conțin paracetamol ca ingredient unic, și anume comprimate cu eliberare modificată care conțin 500 mg, 665 mg sau 1 000 mg de paracetamol, precum și comprimate care conțin paracetamol 500 mg cu eliberare prelungită. În plus, există medicamente combinate cu eliberare prelungită, care conțin tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg.

Beneficiile specifice revendicate pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată se referă la reducerea administrării zilnice de comprimate (de la 4 la 3 administrări pe zi pentru medicamentele cu un singur ingredient și simplificarea schemei de tratament la 2 comprimate față de 4 pentru medicamentele combinate), dar nu compensează riscurile de toxicitate hepatică în caz de supradozaj.

Principalul motiv de îngrijorare asociat cu paracetamolul este toxicitatea hepatică în urma administrării de doze mari, supraterapeutice, care pot fi fatale în cazul în care nu sunt tratate în mod corespunzător. Paracetamolul reprezintă cazul cel mai frecvent raportat de ingerare toxică a unei substanțe de uz medical în Regatul Unit și în alte câteva țări din SEE (de exemplu, Suedia) și este agentul medicamentos cel mai frecvent folosit pentru autovătămare intenționată. În cazul în care pacientul se prezintă la timp pentru asistență medicală de urgență după un supradozaj, este disponibil un antidot eficient, și anume N-acetilcisteina. Pentru a stabili dacă pacientul trebuie tratat sau nu cu N-acetilcisteină, cele mai multe țări au adoptat ghiduri bazate pe o nomogramă care pune în relație concentrația serică de paracetamol și numărul de ore dintre momentul ingerării și momentul efectuării analizei de sânge. Cele mai multe episoade de hepatotoxicitate apar ca rezultat al prezentării cu întârziere la spital.

De la autorizarea punerii pe piață au fost identificate 319 raportări de evenimente adverse de supradozaj pentru comprimatele de paracetamol cu eliberare modificată. Din cele 319 cazuri, aproape toate (98 %) provin din Suedia (67 %) și din Australia (31 %). Majoritatea pacienților și-au revenit la normal sau starea lor s-a ameliorat, însă 2 pacienți au avut nevoie de transplant hepatic. Au fost raportate 5 cazuri fatale din totalul de 319 cazuri. Șapte cazuri au fost raportate ca nefiind intenționate, dar niciunul dintre acestea nu a fost fatal.

În urma unei anchete la centrele toxicologice naționale, realizată în timpul prezentei proceduri, au fost identificate trei cazuri de supradozaj (niciunul dintre acestea nefiind fatal) care au implicat medicamentul cu combinație în doză fixă tramadol/paracetamol, singurul de acest tip comercializat fiind Doreta SR. Diliban retard nu este încă pus pe piață în UE.

Din datele publicate de centrul toxicologic suedez a reieșit că supradozajul cu paracetamol 665 mg cu eliberare modificată (în intervalul 10-166 g) a fost raportat la o serie de 53 de pacienți. În profilurile farmacocinetice ale pacienților intoxicați cu forme farmaceutice cu eliberare modificată a fost observată o variabilitate foarte mare. La pacienții intoxicați a crescut atât durata absorbției, cât și timpul de înjumătățire terminal, determinând uneori apariția a două maxime. În 19 % din cazuri au fost observate intersecții întârziate pe nomograma tratamentului standard. Unsprezece pacienți (21 %) au avut alanin-aminotransferaza serică (ALT) peste limitele de referință ($ALT > 50 \text{ UI/l}$) la 24 de ore sau mai târziu. Dintre aceștia, șase pacienți au dezvoltat hepatotoxicitate ($ALT > 1000 \text{ UI/l}$). Șapte din cei unsprezece pacienți cu ALT peste limitele de referință au fost tratați cu N-acetilcisteină într-un interval de 8 h de la ingerare, iar trei dintre aceștia au dezvoltat hepatotoxicitate. PRAC a concluzionat că recomandările de tratament pentru supradozaj bazate pe formele farmaceutice standard care conțin paracetamol, inclusiv utilizarea nomogramei, sunt inadecvate după administrarea de forme farmaceutice cu eliberare modificată în doze toxice. Doza reprezintă un factor important atunci când se interpretează datele privind intoxicarea cu paracetamol. La nivelul comunității științifice s-a căzut de acord asupra faptului că supradozajul masiv este deosebit de dificil de gestionat. Caracteristicile farmacocinetice inerente ale acestor medicamente cu eliberare modificată, la care o parte din conținutul de paracetamol se eliberează imediat, iar cealaltă parte (cea mai mare) se eliberează cu întârziere, diferă de caracteristicile formelor farmaceutice cu eliberare imediată. Aceasta duce la profiluri farmacocinetice diferite și în cazul supradozajului, fapt susținut de datele disponibile, inclusiv de seria de cazuri publicate. Consecințele includ o expunere neașteptat de îndelungată la paracetamol, precum și două maxime. Acest caracter imprevizibil nu a fost atenuat suficient prin măsurile de modelare și de simulare prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață GSK Consumer Healthcare. În plus, rolul factorilor de risc (cum ar fi administrarea concomitentă a altor medicamente sau unele afecțiuni preexistente) în relație cu profilul farmacocinetic, în special cu întârzierea și cu formarea celor două maxime, nu este înțeles suficient de bine încât să se poată anticipa care este populația expusă riscurilor și să se gestioneze mai bine cazurile de supradozaj cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată.

În timpul prezentei proceduri a avut loc o reuniune a unui grup de experți ad-hoc, la care au participat oameni de știință și clinicieni experți în gestionarea intoxicațiilor. Experții au avut aceleași opinii ca PRAC în privința complicațiilor, atât cu privire la evaluarea și tratamentul intoxicației cu paracetamol cu eliberare modificată, cât și privind potențialul de efecte nocive severe ulterioare, care se datorează profilului de eliberare imprevizibil al paracetamolului cu eliberare modificată, profilului farmacocinetic și dificultății de stabilire și de aplicare a unui protocol de tratament optim, ceea ce face ca intoxicația cu paracetamol să fie asociată cu complicații suplimentare. De asemenea, experții au remarcat că ar fi necesară instituirea unor protocoale separate pentru tratarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată și a supradozajului cu paracetamol cu eliberare modificată sau cu formă farmaceutică necunoscută, precum și faptul că nomogramele actuale sunt relevante doar pentru formele farmaceutice care conțin paracetamol cu eliberare imediată.

Pe lângă motivele de îngrijorare exprimate în legătură cu formele farmaceutice cu eliberare modificată care conțin paracetamol ca ingredient unic, experții au concluzionat că tratamentul supradozajului cu medicamente combinate care conțin paracetamol/tramadol ridică motive de îngrijorare suplimentare. Acest lucru se datorează profilului de siguranță al tramadolului (de exemplu, convulsii, vărsături), despre care grupul a considerat că este foarte probabil să îngreuneze suplimentar gestionarea

supradozajului cu un medicament care conține o combinație de paracetamol și tramadol cu eliberare prelungită.

Ca parte a strategiei de minimizare a riscurilor, toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au recomandat, pe parcursul procedurii, ca în caz de intoxicație serviciile medicale de urgență să contacteze imediat centrele toxicologice naționale. Totuși, nu este clar dacă o astfel de recomandare este fezabilă și dacă va avea ca rezultat o minimizare efectivă a riscurilor la nivelul întregii UE, întrucât modurile de operare ale acestor centre diferă de la un stat membru la altul. În plus, toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au propus realizarea unui studiu de siguranță în perioada postautorizare (PASS), în vederea colectării de informații detaliate privind cazurile de supradozaj cu paracetamol și a optimizării tratamentului pentru supradozaj. PRAC a considerat că, pe lângă motivele de îngrijorare privind fezabilitatea și eficacitatea unor astfel de măsuri, neajunsurile presupuse de ele ar fi de asemenea disproporționat de mari, în special având în vedere beneficiile modeste ale medicamentelor în cauză.

Variabilitatea mare a profilului farmacocinetic al supradozajului cu un medicament care conține paracetamol cu eliberare modificată și incertitudinile mereu prezente legate de forma farmaceutică (paracetamol cu eliberare imediată sau cu eliberare modificată) și de doza ingerată de pacient conduc la motive de îngrijorare serioase privind siguranța în tratarea supradozajului cu paracetamol. Pentru pacientul individual care a luat o supradoză cu eliberare modificată, acest lucru înseamnă un contact mai îndelungat și mai complex cu serviciile de sănătate, precum și incertitudinea că poate fi aplicat tratamentul adecvat. În opinia PRAC, această incertitudine nu este acceptabilă, având în vedere severitatea toxicității hepatice asociate cu supradozajul cu paracetamol. De asemenea, protocolul bazat pe tratamentul sistematic cu N-acetilcisteină ar duce la tratarea sau supratratarea nejustificată cu N-acetilcisteină a mai multor pacienți, situație care nu ar fi nici proporțională, nici acceptabilă având în vedere reacțiile adverse (cutanate, cum ar fi erupție cutanată, mâncărime, roșeață și gastrointestinale, cum ar fi greață și vărsături) asociate cu tratamentul cu N-acetilcisteină. Toate aceste incertitudini, precum și dezavantajele identificate pentru pacienții care iau o supradoză de paracetamol, pun serios sub semnul întrebării fezabilitatea și fiabilitatea recomandărilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

PRAC a concluzionat că schema de tratament standard pentru intoxicația cu paracetamol, inclusiv utilizarea nomogramei, care s-a dovedit a avea succes în prevenirea hepatotoxicității după supradozajul cu medicamente cu eliberare imediată, este inadecvată pentru tratarea unui supradozaj cu o formă farmaceutică cu eliberare modificată care conține paracetamol. Deși s-a recunoscut faptul că măsuri precum prelevarea de plasmă pentru determinarea nivelurilor de paracetamol și a enzimelor hepatice, în mod repetat și adaptat în funcție de pacient, împreună cu administrarea adaptată a N-acetilcisteinei pot fi suficiente pentru a evita afectarea hepatică gravă în cazul în care pacientul se prezintă la timp la unitatea medicală de urgență, în prezent nu se poate stabili un protocol eficace și adaptat corespunzător pentru acest tip de supradozaj, din cauza lipsei dovezilor.

În plus, este pusă la îndoială fezabilitatea modului de stabilire și de punere în aplicare a unor măsuri eficace la nivelul tuturor statelor membre ale UE, din cauza complexității legate de gestionarea a două protocoale specifice, a necesității de monitorizare strictă (număr crescut de recoltări de sânge) și a complexității rezultate din incertitudinea privind forma farmaceutică ingerată, ceea ce este în detrimentul pacientului, având în vedere riscul neutilizării unui protocol eficace și motivul de îngrijorare privind siguranța legat de administrarea inutilă a N-acetilcisteinei.

În pofida fezabilității unui protocol revizuit pentru supradozaj, PRAC consideră că nu este acceptabil ca pacienții să fie expuși la un astfel de protocol revizuit fără să existe dovezi suficiente privind eficacitatea acestuia. În acest sens, nu a fost aprobată propunerea deținătorilor autorizațiilor de punere

pe piață de a se acumula mai multă experiență privind acest protocol revizuit propus, prin intermediul unui studiu de siguranță în perioada postautorizare.

Toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au propus măsuri suplimentare care ar reduce și mai mult riscurile asociate cu supradozajul cu forme farmaceutice cu eliberare modificată, de exemplu actualizarea prospectului, comunicarea către profesioniștii în domeniul sănătății (comunicări directe, materiale educaționale), eliberarea pe bază de prescripție medicală, restricționarea accesului pacienților la ambalajele de tip flacon și la blisterele de dimensiuni mari. Aceste măsuri de minimizare a riscurilor destinate reducerii riscului de afectare hepatică în urma supradozajului cu o formă farmaceutică cu eliberare modificată care conține paracetamol sau cu o combinație de paracetamol și tramadol nu au fost considerate de PRAC ca fiind suficient de eficace și de fiabile, în special în ceea ce privește supradozajul intenționat. În fond, medicamentul se eliberează deja pe bază de prescripție în statele membre ale UE interesate, cu excepția Portugaliei, ceea ce înseamnă că efectul acestei măsuri s-ar limita la Portugalia și nu ar minimiza suplimentar riscul în alte state membre ale UE. În ceea ce privește restricționarea dimensiunii ambalajului, deși nu ar fi lipsită de orice efect, aceasta nu ar fi suficientă pentru a restricționa accesul la aceste medicamente și este puțin probabil să prevină supradozajul, în special cel intenționat. Măsurile de creștere a gradului de conștientizare privind riscul de supradozaj (materiale educaționale, informații referitoare la medicament, etichetare, comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății) nu au fost considerate eficace pentru prevenirea cazurilor de supradozaj, în special când acestea sunt intenționate, întrucât există deja informații ample destinate pacienților și profesioniștilor în domeniul sănătății.

În concluzie, profilul farmacocinetic complex după supradozajul cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată și faptul că protocolul de tratament standard pentru intoxicația cu paracetamol este inadecvat pentru aceste medicamente, precum și riscul sever de hepatotoxicitate asociat cu supradozajul cu paracetamol generează un risc grav pentru sănătatea publică la nivelul Uniunii.

Lipsa unor măsuri eficace pentru a preveni suficient cazurile de supradozaj și incertitudinile privind fezabilitatea și eficacitatea protocolelor de tratament revizuite pentru supradozajul cu medicamente cu eliberare modificată în întreaga UE, precum și dezavantajele pe care acestea le-ar cauza pacienților, reprezintă motive serioase de îngrijorare. Se consideră că acest motiv de îngrijorare privind siguranța, referitor la afectarea hepatică gravă și potențial fatală în caz de supradozaj cu forme farmaceutice cu eliberare modificată care conțin paracetamol, nu este suficient minimizat prin măsuri eficace de minimizare a riscurilor, atât în privința prevenirii, cât și a gestionării sale după apariție. PRAC consideră că măsurile de minimizare a riscurilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu sunt fezabile, eficace și proporționale. Având în vedere cele de mai sus, motivul de îngrijorare privind siguranța identificat nu este compensat de beneficiile oferite de aceste medicamente pentru tratarea indicațiilor aprobate.

În consecință, PRAC consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată nu mai este favorabil.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC din septembrie 2017, doi deținători ai autorizațiilor de punere pe piață (GSKCH și KRKA d.d., Novo mesto) au solicitat reexaminarea recomandării și au prezentat motive detaliate pentru reexaminare. A fost convocată reuniunea unui al doilea grupului de experți.

Dezbaterea PRAC privind motivele detaliate de reexaminare

A. Paracetamol comprimate cu eliberare modificată

În urma analizării motivelor detaliate prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, PRAC și-a confirmat poziția anterioară conform căreia dovezile privind avantajul clinic al paracetamolului monocomponent cu eliberare modificată în durerea cronică sunt foarte puțin concludente. Dovezile privind eficacitatea în durerea acută sunt mai solide, dar necesitatea clinică pentru o formă farmaceutică cu eliberare modificată este mai puțin importantă și nu există beneficii substanțiale ale medicamentului revendicate pentru acest context clinic. Pe baza datelor disponibile, PRAC nu a identificat în indicațiile autorizate niciun beneficiu clinic substanțial care să fie specific doar formei farmaceutice cu eliberare modificată.

În timpul fazei de reexaminare, PRAC a dezbătut studiile clinice disponibile, ținând cont de motivele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață. PRAC a luat act de limitările studiilor existente, ca urmare a faptului că acestea nu au fost proiectate să realizeze o comparație între influența dozei și influența formei farmaceutice asupra farmacocineticii imprevizibile sau a rezultatului. Datele disponibile indică faptul că pacienții considerați a fi expuși unui risc mare de hepatotoxicitate sunt cei care prezintă concentrații inițiale mari ale paracetamolului. Marea majoritate a cazurilor grave raportate în asociere cu forma farmaceutică cu eliberare modificată care conține paracetamol au apărut la supradozaje cu mai mult de 30 g de paracetamol (considerat de Marks *et al*, 2017, a fi un supradozaj masiv). Datele din studiul realizat de Chiew și colegii (2017) indică faptul că rata hepatotoxicității scade atunci când pacienților le este administrat fie cărbune activ, fie o doză crescută de N-acetilcisteină. De asemenea, autorii sugerează că, la pacienții care prezintă o concentrație mare de paracetamol, creșterea de mică amplitudine a dozei de N-acetilcisteină prezintă un risc neglijabil.

Nomograma Rumack-Matthew a fost dezvoltată pentru cazurile de supradozaj unic, cu moment exact al ingerării, și nu poate evalua cu exactitate riscul rezultat din supradozaje repetate, dintr-un supradozaj acut cu un medicament cu eliberare susținută, din necunoașterea momentului ingerării sau din prezentarea pacienților după mai mult de 24 de ore. Până în prezent au fost descrise cazuri de absorbție întârziată sau cu două maxime care au fost observate atât la formele farmaceutice care conțin paracetamol cu eliberare imediată, cât și la cele cu eliberare modificată, în funcție de doza ingerată. Neajunsurile nomogramei Rumack-Matthew au fost deja identificate, conducând astfel la diferite protocoale de tratament în cazul ingerării concomitente a altor medicamente (în special a celor care afectează motilitatea gastrică) sau în cazurile în care nu poate fi obținută nicio informație de la pacienți (de exemplu, dacă nu este cunoscut momentul ingerării).

În plus, au fost evaluate publicații care descriu serii de cazuri de supradozaj cu paracetamol cu eliberare modificată provenite din Australia, cum ar fi Graudins și colegii (2010, 2014), întrucât oferă experiențe privind protocolul de tratament cu N-acetilcisteină și informații de sprijin privind farmacocinetica paracetamolului în cazuri de supradozaj cu forma farmaceutică cu eliberare modificată.

PRAC a recunoscut necesitatea unei mai bune caracterizări a riscului (relația cu doza, concentrațiile și toxicitatea), precum și necesitatea eliminării incertitudinilor privind gestionarea pacienților cu supradozaj de medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată (de exemplu, pragul adecvat pentru inițierea administrării N-acetilcisteinei, doza și durata tratamentului cu N-acetilcisteină, precum și numărul optim de determinări ale concentrației de paracetamol care trebuie realizate). În acest sens, a doua reuniune a grupului de experți a exprimat opinia conform căreia modelul propus în prezent de deținătorul autorizației de punere pe piață nu este suficient, din cauza limitărilor legate de dimensiunea eșantionului și a altor dificultăți de ordin metodologic. În vederea eliminării incertitudinilor privind gestionarea cazurilor de supradozaj cu forma farmaceutică de paracetamol cu eliberare modificată ar fi necesar un model mecanicist, care să țină cont și de alți parametri relevanți [de

exemplu, solubilitatea paracetamolului, cinetica metabolitului toxic (NAPQUI) și a N-acetilcisteinei administrate ca antidot]. Prin urmare, PRAC consideră că, având în vedere dimensiunea eșantionului necesar pentru ca modelul să dispună de suficiente resurse pentru a soluționa incertitudinile actuale, un astfel de model mecanicist nu ar putea fi elaborat într-un interval de timp rezonabil și pacienții ar continua să fie expuși riscului de supradozaj cu paracetamol cu eliberare modificată.

Este recunoscut faptul că frecvența supradozajului nu este aceeași în toate statele membre ale UE, fiind dependentă de diferiți factori (de exemplu, statutul juridic, modelul de utilizare a medicamentelor analgezice). De asemenea, între statele membre diferă și ghidurile de tratament pentru supradozaj, în funcție de sistemele de sănătate. Din datele disponibile reiese în mod clar că tratamentul cu N-acetilcisteină nu trebuie întrerupt înainte de determinarea suplimentară a concentrației paracetamolului și a valorii ALT. De obicei, în cazurile în care nu se cunoaște doza ingerată sau momentul ingerării sau dacă au fost administrate și alte substanțe se inițiază cu promptitudine tratamentul cu N-acetilcisteină.

În literatura de specialitate există doar câteva studii care investighează dacă sunt respectate ghidurile de tratament, iar acestea sunt realizate mai ales cu forme farmaceutice cu eliberare imediată și în principal în Australia. Totuși, studiul realizat de Carroll și colegii (2015), care a investigat influența modificării ghidurilor de tratament pentru supradozaj în Regatul Unit, a arătat că o parte din pacienți primesc deja tratament personalizat, independent de ghidurile de tratament existente în Regatul Unit.

Pe parcursul reexaminării s-a realizat o comparație între eficacitatea protocolului de tratament revizuit și cea a protocolului de tratament convențional standard utilizat pentru tratarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată în prevenirea hepatotoxicității asociate cu paracetamolul. În cel de-al doilea grup de experți ad-hoc s-a discutat cu privire la măsurarea eficacității unui model modificat sau a unor noi ghiduri pentru tratamentul supradozajului cu paracetamol cu eliberare modificată, însă dimensiunea eșantionului (100 de pacienți) nu a fost considerată suficientă. PRAC a fost de acord cu opiniile grupului de experți ad-hoc.

Deși consideră că este posibilă adaptarea ghidurilor existente privind tratamentul supradozajului, PRAC mai consideră și că elaborarea unui protocol comun ar avea ca rezultat supraexpunerea anumitor pacienți la N-acetilcisteină și la riscurile ulterioare asociate cu utilizarea N-acetilcisteinei (de exemplu hipersensibilitate, inclusiv șoc anafilactic).

Ca parte a strategiei de minimizare a riscurilor, deținătorul autorizației de punere pe piață a recomandat ca în cazurile de intoxicație serviciile medicale de urgență să contacteze imediat centrele toxicologice naționale. Totuși, fezabilitatea unei astfel de recomandări este discutabilă și PRAC a considerat că nu ar duce la o minimizare efectivă a riscurilor la nivelul întregii UE, întrucât modurile de operare ale acestor centre diferă de la un stat membru la altul.

În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus realizarea unui studiu de siguranță în perioada postautorizare (PASS), în vederea colectării unor informații detaliate privind cazurile de supradozaj cu paracetamol cu eliberare modificată și a optimizării tratamentului pentru supradozaj.

În acest sens, PRAC a considerat de asemenea că propunerile de mai sus ar fi discutabile sub aspectul fezabilității și al eficacității și că nu ar rezolva în mod eficace problema riscului de hepatotoxicitate în urma supradozajului intenționat sau accidental. În cadrul procedurii de reexaminare, PRAC a analizat și celelalte măsuri de minimizare a riscurilor propuse (de exemplu, programe școlare, restricționarea tipurilor și a dimensiunilor de ambalaje, materiale educaționale și comunicări directe către profesioniștii în domeniul sănătății), dar a concluzionat că acestea nu ar fi nici suficiente, nici potrivite pentru a reduce în mod corespunzător riscul de supradozaj intenționat sau neintenționat și riscul de hepatotoxicitate aferent.

B. Tramadol/paracetamol comprimate cu eliberare prelungită

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o analiză a literaturii de specialitate pentru a justifica beneficiul clinic al combinației tramadol/paracetamol cu eliberare modificată în gestionarea durerii. Comprimatele de tramadol/paracetamol cu eliberare modificată sunt indicate pentru tratamentul afecțiunilor însoțite de dureri moderate și severe. Din analiza literaturii de specialitate, cea mai mare relevanță au prezentat-o două publicații în care Lasko și colegii (2012) au investigat eficacitatea formelor farmaceutice care conțin tramadol/paracetamol cu eliberare modificată pentru durerea lombară joasă acută, iar Lee și colegii (2013) – a celor pentru durerea lombară joasă cronică. PRAC recunoaște că formele farmaceutice cu eliberare modificată pot asigura un control adecvat al durerii și al febrei și că numărul mai mic de doze scade posibilitatea erorilor de medicație și îmbunătățește complianța pacientului. Cu toate acestea, având în vedere riscul asociat acestor medicamente, PRAC nu a putut să identifice o indicație cu un beneficiu clinic substanțial care să fie specific doar pentru forma farmaceutică cu eliberare modificată care conține tramadol/paracetamol.

La reuniunea grupului de experți ad-hoc convocată în perioada reexaminării, experții au concluzionat că singurele categorii de pacienți care ar putea avea un beneficiu în urma utilizării medicamentului combinat care conține tramadol/paracetamol cu eliberare modificată sunt cele afectate de durerea cronică și de întreruperi ale somnului din cauza durerii. Pe de altă parte, experții au considerat și că dovezile existente sunt insuficiente în acest context clinic pentru a justifica valoarea adăugată a formei farmaceutice cu eliberare modificată care conține tramadol/paracetamol în comparație cu alte terapii la același tip de populație sau la orice altă categorie de pacienți. PRAC a fost de acord cu opiniile experților.

Din cauza diferențelor în privința severității afecțiunilor, există posibilitatea ca riscul suicidar să fie diferit între populația de pacienți care utilizează această combinație cu tramadol în doză fixă și populația care utilizează medicamente cu eliberare modificată care conțin paracetamol ca monocomponent. De asemenea, s-a luat în considerare faptul că ar putea exista un subgrup de pacienți care să consume tramadol în mod abuziv și la care riscul suicidar să fie diferit. În plus, din cauza prezenței componentei opioide, există riscul de supradozaj neintenționat. S-a reținut și faptul că Agenția pentru Alimentație și Medicamente din Statele Unite (FDA) a admis pericolele legate de prescrierea combinației de paracetamol și opioide și, în ianuarie 2014, a introdus o cantitate fixă aprobată pe unitatea de combinație dozată.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a menționat numărul mic de cazuri de supradozaj raportate în asociere cu combinația în doză fixă. Această situație trebuie însă privită din perspectiva expunerii limitate.

În plus, PRAC a confirmat că, în pofida diferenței legate de populația țintă și de contextul clinic, combinația în doză fixă de paracetamol/tramadol cu eliberare modificată poate duce la cazuri severe de supradozaj, având în vedere riscul de hepatotoxicitate al paracetamolului și riscul de toxicitate al tramadolului (de exemplu, efecte asupra SNC, inclusiv risc mare de convulsii, și insuficiență renală). Aceste supradozaje sunt chiar mai puțin previzibile, iar gestionarea lor este mai complexă decât în cazul paracetamolului cu eliberare modificată ca monocomponent, din cauza combinației cu tramadolul.

PRAC a fost de acord cu rezultatul reuniunii grupului de experți ad-hoc convocate pe parcursul reexaminării, în cadrul căreia experții au concluzionat că modelul farmacocinetic dezvoltat pentru paracetamol ca ingredient unic nu poate fi extrapolat la combinația paracetamol/tramadol. Pentru a elimina incertitudinile legate de gestionarea unui supradozaj cu o combinație de medicamente, ar fi necesar să se folosească un model separat, bazat pe date corespunzătoare privind combinația în cauză.

PRAC a analizat și alte măsuri de minimizare a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață în legătură cu riscul asociat supradozajului cu această combinație, cum ar fi actualizarea informațiilor referitoare la medicament pentru a include atenționări mai stricte în legătură cu pacienții expuși riscului și în legătură cu utilizarea concomitentă a altor medicamente care conțin paracetamol, comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății și restricționarea disponibilității anumitor tipuri de ambalaje (adică a flacoanelor), precum și restricționarea dimensiunii ambalajelor disponibile (max. 48 de comprimate). Deși nu au fost raportate cazuri de supradozaj la copii cu vârsta sub 12 ani, PRAC a remarcat că riscul de supradozaj neintenționat asociat cu Doreta SR este minim la această populație de pacienți din cauza restricționării utilizării la copii și din cauza ambalajelor rezistente la manipularea de către copii, de exemplu. În general, s-a considerat că măsurile propuse nu sunt nici suficiente, nici corespunzătoare pentru a minimiza în mod corespunzător riscul de supradozaj intenționat sau neintenționat. În ceea ce privește ambalajele de dimensiuni mici, deși ar fi putut să reprezinte o măsură eficientă în vederea restricționării disponibilității, această măsură nu ar fi adecvată pentru medicamente care prezintă relevanță în special în contextul durerii cronice.

Concluzii privind raportul beneficiu-risc în urma procedurii de reexaminare

În urma evaluării tuturor datelor prezentate în legătură cu medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată și paracetamol/tramadol cu eliberare modificată, în special a celor privind riscul de supradozaj intenționat și accidental asociat cu utilizarea acestor medicamente, PRAC a considerat că există un risc grav pentru sănătatea publică la nivelul Uniunii, datorat riscului sever de hepatotoxicitate asociat cu supradozajul și profilului farmacocinetic complex al acestor medicamente după supradozaj, care face ca protocolul de tratament standard pentru intoxicația cu paracetamol să fie necorespunzător. Argumentele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și opiniile exprimate de experți în cursul fazei de reexaminare nu au eliminat niciunul dintre motivele de îngrijorare ale PRAC privind profilul farmacocinetic complex observat în asociere cu supradozajul și opțiunile pentru gestionarea acestora.

PRAC și-a confirmat poziția conform căreia este necesar un eșantion mai mare, pentru o mai bună caracterizare a riscurilor și pentru rezolvarea incertitudinilor privind tratamentul supradozajului, astfel încât modelul să dispună de suficiente resurse; totodată, se consideră și că un astfel de model mecanicist nu ar putea fi dezvoltat într-un interval de timp rezonabil.

În faza de reexaminare, PRAC a evaluat măsurile de minimizare a riscurilor propuse și a concluzionat că există incertitudini cu privire la fezabilitatea și eficacitatea acestora, în special legat de protocoalele de tratament revizuite pentru supradozajul de medicamente cu eliberare modificată în întreaga UE, precum și cu privire la efectele nocive potențiale pentru pacienți, care ar fi supraexpuși la N-acetilcisteină în mod nejustificat.

Se consideră că afectarea hepatică gravă și potențial fatală în caz de supradozaj cu forme farmaceutice cu eliberare modificată care conțin paracetamol și paracetamol/tramadol nu poate fi minimizată suficient prin măsuri eficiente de minimizare a riscurilor care să prevină acest risc și să îl gestioneze după apariția acestuia. Având în vedere cele de mai sus, se consideră că acest risc nu este compensat de beneficiile oferite de medicamente în indicațiile aprobate.

Prin urmare, având în vedere toate cele de mai sus, inclusiv consultarea cu al doilea grup de experți ad-hoc și argumentele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în motivele detaliate, precum și în explicațiile orale, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin paracetamol și paracetamol/tramadol cu eliberare modificată nu mai este favorabil și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață ale acestor medicamente.

Motivale recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată (vezi anexa I).
- PRAC a remarcat că eficacitatea paracetamolului cu eliberare modificată, ca ingredient unic sau asociat cu tramadol, a fost documentată în modele de durere acută și cronică reprezentative și că, în general, beneficiile paracetamolului, precum și ale tramadolului sunt bine stabilite. PRAC a remarcat că beneficiile specifice revendicate pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată sunt legate de reducerea administrării zilnice a comprimatelor, de la 4 la 3 administrări pe zi pentru medicamentele cu un singur ingredient, precum și de simplificarea schemei de tratament la 2 comprimate față de 4 în cazul medicamentelor combinate.
- PRAC a evaluat toate datele disponibile prezentate cu privire la supradozajul cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată, inclusiv la supradozajul intenționat și la cel accidental. Aceasta a inclus răspunsurile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și prin explicații orale, motivele pentru reexaminare prezentate de cei doi deținători ai autorizațiilor de punere pe piață interesați, precum și recomandările celor două grupuri de experți în gestionarea intoxicațiilor, gestionarea durerii și farmacocinetică, studiile publicate și raportările spontane privind supradozajul. De asemenea, PRAC a analizat gestionarea riscului de supradozaj cu paracetamol în general, atât în UE, cât și la nivel mondial.
- PRAC a considerat că profilul farmacocinetic foarte variabil al supradozajului asociat cu formele farmaceutice cu eliberare modificată care conțin paracetamol și incertitudinile legate de cantitatea și forma farmaceutică a medicamentului ingerat de pacient cresc dificultatea eforturilor de minimizare efectivă a riscului de toxicitate a paracetamolului.
- De asemenea, PRAC a luat notă de faptul că, pe lângă incertitudinile legate de modul de minimizare a riscului de toxicitate a paracetamolului, se consideră că profilul de siguranță al tramadolului aduce dificultăți suplimentare în minimizarea riscurilor de toxicitate (de exemplu, efecte asupra SNC, risc mare de convulsii și de insuficiență renală) în urma supradozajului cu un medicament combinat care conține paracetamol și tramadol cu eliberare prelungită.
- PRAC a analizat și măsurile de minimizare a riscurilor propuse pentru reducerea riscului de supradozaj, prin educare, comunicare și restricționarea disponibilității și a concluzionat că aceste măsuri nu ar fi suficiente pentru a minimiza riscul de supradozaj intenționat și accidental până la un nivel acceptabil. În plus, s-a considerat că măsurile de minimizare a riscurilor destinate a reduce riscul de afectare hepatică ca urmare a supradozajului cu o formă farmaceutică cu eliberare modificată care conține paracetamol sau o combinație de paracetamol și tramadol nu sunt suficient de eficiente și de fiabile.
- Ținând cont de datele disponibile, inclusiv de motivele detaliate prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în faza de reexaminare, comitetul a concluzionat că riscul de afectare hepatică gravă în urma supradozajului cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată nu poate fi minimizat în mod corespunzător, astfel încât acest risc nu poate fi compensat de beneficiile oferite de aceste medicamente în tratamentul durerii și al febrei.

Prin urmare, având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată nu mai este favorabil și a recomandat ca autorizațiile de punere pe piață pentru aceste medicamente să fie suspendate.

Pentru ridicarea suspendării, PRAC a recomandat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să prezinte dovezi ale unor măsuri proporționale, fezabile și eficiente de minimizare a riscului de afectare hepatică în urma supradozajului intenționat sau accidental cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată.

Poziția CMD(h)

În urma analizării recomandării PRAC, CMD(h) a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

CMD(h) a analizat documentația prezentată de unul dintre deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (KRKA d.d., Novo mesto) în sprijinul medicamentului propriu și a considerat că aceasta nu afectează concluziile PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMD(h) consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată și cu eliberare prelungită nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, CMD(h) recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată și cu eliberare prelungită.

Pentru ca suspendarea medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată și cu eliberare prelungită să fie ridicată, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi de fundamentare a unor măsuri proporționale, fezabile și eficiente de prevenire a riscului de supradozaj și de minimizare a riscului de afectare hepatică în urma supradozajului intenționat sau accidental cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată.