

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 30 juin 2016, la Suède a lancé une procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de paracétamol présentant des propriétés de libération modifiée ou prolongée, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des/de l'autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernée(s).

Le PRAC a adopté une recommandation le 30 novembre 2017, qui a ensuite été prise en considération par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le paracétamol est l'un des composés les plus couramment utilisés dans le monde; son utilisation en tant qu'antipyrétique ou antalgique prédomine depuis 1955. Le paracétamol est utilisé pour différents types de douleurs, tels que les maux de tête, migraines, dysménorrhées, maux de gorge, douleurs musculosquelettiques, douleurs suite à des interventions dentaires/extractions dentaires, douleurs dentaires, douleurs arthritiques, ainsi que pour la fièvre. En conditions normales d'utilisation, il possède un profil bénéfice/risque favorable éprouvé.

Des médicaments à base de paracétamol présentant des propriétés de libération modifiée ou prolongée, destinés à exercer une action plus longue, sont disponibles dans plusieurs États membres de l'Union européenne (UE). Il y a notamment des médicaments dont le paracétamol est l'ingrédient unique, à savoir des comprimés à libération modifiée (LM) contenant 500 mg, 665 mg ou 1000 mg de paracétamol et des comprimés à libération prolongée de 500 mg de paracétamol. Il y a également des médicaments d'association à libération prolongée, contenant du tramadol et du paracétamol (75 mg/650 mg).

Les bénéfices spécifiques revendiqués pour les formules à LM, qui consistent en une réduction du nombre de prises quotidiennes (de 4 à 3 prises par jour pour les médicaments à ingrédient unique et 2 comprimés au lieu de 4 en schéma simplifié pour les médicaments d'association), ne sont pas supérieurs aux risques de toxicité hépatique en cas de surdosage.

La principale préoccupation liée à la sécurité du paracétamol est le risque de toxicité hépatique qui survient à la suite d'une prise de doses élevées, dépassant le seuil thérapeutique, et qui peut être fatale si elle n'est pas traitée de manière appropriée. Le paracétamol est la substance médicamenteuse dont le plus grand nombre de cas d'ingestion toxique sont signalés au Royaume-Uni et dans certains autres pays de l'EEE (tels que la Suède) et l'agent le plus souvent utilisé dans des actes suicidaires. Si le patient se présente en unité de soins d'urgence suffisamment tôt après un surdosage, un antidote efficace peut lui être administré: la N-acétylcystéine (NAC). La plupart des pays ont adopté des directives fondées sur un nomogramme permettant d'établir si le patient doit ou non recevoir de la NAC, en mettant en relation la concentration sérique du paracétamol et la durée en heures entre l'ingestion et le prélèvement sanguin. La plupart des épisodes d'hépatotoxicité surviennent en conséquence d'une présentation tardive à l'hôpital.

En ce qui concerne les comprimés de paracétamol à LM, 319 déclarations spontanées d'événements indésirables liés à un surdosage ont été dénombrées depuis l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments. Sur ces 319 cas, la quasi-totalité (98 %) se répartit entre la Suède (67 %) et l'Australie (31 %). La majorité des patients se sont rétablis ou ont vu leur état de santé s'améliorer, mais deux patients ont nécessité une transplantation hépatique. Sur les 319 cas, cinq cas d'issue fatale ont été signalés. Sept cas correspondaient à des surdosages non intentionnels, mais aucun d'entre eux n'a été fatal.

Trois cas de surdosage (dont aucun d'issue fatale) résultant de la prise d'un médicament d'association tramadol/paracétamol à doses fixes ont été notés suite à une enquête menée auprès des centres antipoison nationaux dans le cadre de cette procédure, sachant que seul Doreta SR est disponible sur le marché. Diliban retard n'est pas encore commercialisé dans l'UE.

Les données publiées par le centre antipoison suédois évoquaient un groupe de 53 patients ayant signalé un surdosage de paracétamol 665 mg LM (dans l'intervalle 10-166 g). Une très grande variabilité a été observée dans les profils pharmacocinétiques des patients intoxiqués par des formules à LM. Tant la durée d'absorption que la demi-vie terminale étaient allongées chez les patients intoxiqués, ce qui se traduisait parfois par des doubles pics. Un croisement tardif du nomogramme de traitement standard a été observé dans 19 % des cas. Onze patients (21 %) présentaient une alanine aminotransférase sérique (ALAT) supérieure au niveau de référence (ALAT > 50 UI/L) après 24 h ou plus tard. Parmi ceux-ci, six patients ont développé une hépatotoxicité (ALAT > 1000 UI/L). Sept des onze patients présentant une ALAT supérieure au niveau de référence ont été traités par NAC dans les 8 h suivant l'ingestion, dont trois ont développé une hépatotoxicité. Le PRAC a conclu que les recommandations applicables pour le traitement des surdosages par des formules standard de paracétamol, dont l'utilisation du nomogramme, ne sont pas appropriées en cas de prise de doses toxiques de formules à LM. La dose est un facteur important dans l'interprétation des données d'intoxication au paracétamol. Il est reconnu par la communauté scientifique que les surdoses massives sont particulièrement difficiles à prendre en charge. Les caractéristiques pharmacocinétiques inhérentes aux médicaments à LM diffèrent des formules à libération immédiate (LI) puisqu'une partie du contenu de paracétamol est libérée immédiatement tandis qu'une part plus importante est libérée de manière différée. Cela se traduit par des profils pharmacocinétiques différents également en cas de surdosage, ce qu'étaient les données disponibles, dont les séries de cas publiés. Parmi ces différences, on note une exposition prolongée imprévue au paracétamol et des doubles pics. Ce caractère imprévisible n'a pas été suffisamment atténué par les mesures de modélisation et de simulation soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), GSK Consumer Healthcare. De plus, l'incidence de facteurs de risque tels que la co-médication ou les pathologies sous-jacentes sur le profil pharmacocinétique, avec en particulier la formation de pics de concentration doubles et retardés, n'est pas suffisamment bien appréhendée pour permettre de prévoir les populations à risque et de mieux prendre en charge les cas de surdosage par des médicaments contenant du paracétamol à LM.

Un groupe d'experts ad hoc s'est réuni dans le cadre de cette procédure, composé d'experts scientifiques et cliniques dans la prise en charge des intoxications. Les experts partageaient l'avis du PRAC concernant les complications tant au niveau de l'évaluation que de la prise en charge de l'intoxication au paracétamol à LM et le potentiel de dommages graves qui s'ensuit, en raison du profil imprévisible de libération du paracétamol à LM, de son profil pharmacocinétique et de la difficulté de définir et de mettre en œuvre un protocole de traitement optimal de l'intoxication au paracétamol à LM, associée à des complications supplémentaires. Les experts ont également observé que des protocoles distincts devraient être mis en place pour le traitement des surdosages par paracétamol à LI et des surdosages par paracétamol à LM ou de formule inconnue, précisant que les nomogrammes actuels sont pertinents uniquement pour les formules de paracétamol à LI.

Outre les inquiétudes exprimées concernant les formules à LM contenant du paracétamol en tant qu'ingrédient unique, les experts ont conclu que la prise en charge des surdosages de médicaments d'association paracétamol/tramadol soulevaient d'autres préoccupations. En effet, les experts ont considéré que le profil de sécurité du tramadol (susceptible d'entraîner notamment convulsions et vomissements) avait une forte probabilité de causer des problèmes supplémentaires dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage d'un médicament d'association de paracétamol et de tramadol à libération prolongée.

Durant la procédure, tous les titulaires d'AMM ont recommandé, au titre de la stratégie de réduction des risques, qu'en cas d'intoxication, il convenait que les services médicaux d'urgence contactent les centres antipoison nationaux dans les meilleurs délais. Il existe cependant des doutes sur la faisabilité de cette recommandation et sur son résultat en termes de réduction efficace des risques à travers l'Union étant donné que les centres antipoison fonctionnent différemment selon les États membres de l'UE. En outre, tous les titulaires d'AMM ont proposé la conduite d'une étude de sécurité postautorisation (PASS) visant à collecter des précisions sur les cas de surdosage en paracétamol et à optimiser la prise en charge et l'évaluation du surdosage. Le PRAC a également estimé, sans préjudice des incertitudes en matière de faisabilité et d'efficacité, que les lacunes de ces mesures ne seraient pas proportionnées, au vu notamment des bénéfices modestes apportés par ces médicaments.

La grande variabilité du profil pharmacocinétique des surdosages par des médicaments contenant du paracétamol à LM et les incertitudes persistantes liées à la formule (paracétamol à LM ou à LI) et à la dose ingérée par le patient crée un grave problème de sécurité pour la prise en charge des surdosages de paracétamol. Pour un patient donné ayant ingéré une surdose à LM, cela implique une visite plus longue et plus complexe auprès des services de soins de santé et des doutes sur la possibilité de recevoir un traitement adapté. Le PRAC considère ces doutes inacceptables au vu de la gravité de l'hépatotoxicité associée à un surdosage en paracétamol. Par ailleurs, un protocole fondé sur un traitement systématique par NAC entraînerait le traitement superflu ou excessif d'un certain nombre de patients par NAC, ce qui n'est ni proportionné ni acceptable au vu des effets indésirables (au niveau cutané tels que des éruptions, démangeaisons, rougeurs, ou au niveau gastro-intestinal tels que des nausées et vomissements) associés au traitement par NAC. Toutes ces incertitudes et les inconvénients identifiés pour les patients ayant ingéré une surdose de paracétamol mettent sérieusement en cause la faisabilité et la fiabilité des recommandations proposées par les titulaires d'AMM.

Le PRAC a conclu que le schéma standard de prise en charge de l'intoxication au paracétamol, dont l'utilisation du nomogramme, qui permet de prévenir les cas d'hépatotoxicité à la suite de surdosages par LI, n'est pas approprié pour prendre en charge un surdosage par une formule de paracétamol à LM. Bien qu'il soit reconnu qu'un prélèvement plasmatique répété, adapté à chaque patient, destiné à établir les taux de paracétamol et d'enzymes hépatiques, associé à une administration sur mesure de NAC peut suffire à éviter une atteinte hépatique grave si le patient se présente à l'unité de soins d'urgence à temps, il est impossible à ce jour de définir un protocole efficace et proportionné en cas de surdosage en raison du manque de données probantes.

De plus, la détermination et la mise en œuvre de mesures efficaces à travers les États membres de l'UE semblent difficilement faisables, puisqu'elles impliquent de gérer deux protocoles spécifiques avec une surveillance étroite (multiplication des prélèvements sanguins) et une complexité liée à l'inconnue de la formule ingérée, dommageable pour le patient au vu du risque de ne pas utiliser un protocole efficace et des problèmes de sécurité liés à l'administration superflue de NAC.

Mis à part les questions de faisabilité d'un protocole révisé pour le surdosage, il n'est pas acceptable, de l'avis du PRAC, d'exposer les patients à un protocole révisé sans disposer de données suffisantes concernant son efficacité. À cet égard, la proposition des titulaires d'AMM, qui visait à obtenir davantage d'informations sur le protocole révisé proposé au moyen d'une étude de sécurité postautorisation, n'a pas été retenue.

Tous les titulaires d'AMM ont proposé des mesures supplémentaires visant à atténuer encore les risques liés au surdosage par une formule à LM, par exemple une mise à jour de la notice, une communication aux professionnels de la santé (DHPC, supports pédagogiques), la vente uniquement sur ordonnance ou la restriction de l'accès des patients aux bouteilles et boîtes de plaquettes de grande contenance. Ces mesures visant à réduire le risque de lésion hépatique à la suite d'un

surdosage d'une formule de paracétamol à LM ou d'une association de paracétamol et de tramadol, n'ont pas été considérées suffisamment efficaces et fiables par le PRAC, en particulier pour les cas de surdosage intentionnel. En effet, le médicament est déjà soumis à prescription dans les États membres concernés de l'UE à l'exception du Portugal – cette mesure aurait donc un effet limité au Portugal et ne permettrait pas de réduire davantage le risque dans les autres États membres de l'UE. La restriction sur les tailles de conditionnements, bien que non dépourvue d'effet, ne limiterait pas suffisamment l'accès à ces médicaments et il est peu probable qu'elle permette de prévenir les surdosages, en particulier s'ils sont intentionnels. Les mesures destinées à sensibiliser davantage au risque de surdosage (supports pédagogiques, informations sur le produit, étiquetage, DHPC) n'ont pas été considérées propres à prévenir les cas de surdosage, en particulier intentionnels, vu l'étendue des informations dont disposent déjà les patients et les professionnels de la santé.

En conclusion, le profil pharmacocinétique complexe à la suite d'un surdosage de médicaments à base de paracétamol à LM, l'inadéquation du protocole de prise en charge standard de l'intoxication au paracétamol pour les médicaments en question et le risque grave d'hépatotoxicité associé au surdosage de paracétamol suscitent un risque grave pour la santé publique à l'échelle de l'Union.

L'absence de mesures efficaces permettant de prévenir suffisamment les cas de surdosages, les incertitudes liées à la faisabilité et à l'efficacité des protocoles de traitement révisés pour les surdosages par médicaments à LM à travers l'Union et les inconvénients que ces protocoles causeraient pour les patients constituent des problèmes majeurs. Il n'est pas considéré que le problème de sécurité associé à une atteinte hépatique grave et potentiellement fatale en cas de surdosage par des formules de paracétamol à LM soit suffisamment contrôlé par des mesures de réduction des risques efficaces de manière à prévenir ce risque et à le prendre en charge lorsqu'il se manifeste. De l'avis du PRAC, les mesures de réduction des risques proposées par les titulaires d'AMM ne sont pas considérées faisables, efficaces et proportionnées. Au vu de ce qui précède, les risques identifiés en matière de sécurité sont supérieurs aux bénéfices de ces médicaments pour le traitement des indications approuvées.

En conséquence, le PRAC estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de paracétamol à libération modifiée n'est plus favorable.

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de la recommandation du PRAC de septembre 2017, deux titulaires d'AMM (GSKCH et KRKA d.d., Novo mesto) ont demandé le réexamen de la recommandation et soumis des motifs détaillés de réexamen. Un deuxième groupe d'experts s'est réuni.

Discussion du PRAC sur les motifs détaillés de réexamen

A. Comprimés de paracétamol à libération modifiée

Ayant examiné les motifs détaillés soumis par le titulaire de l'AMM, le PRAC a réaffirmé sa position antérieure selon laquelle les données à l'appui des bénéfices cliniques du paracétamol monocomposant à LM pour le traitement des douleurs chroniques sont très limitées. Les preuves de leur efficacité en cas de douleur aiguë sont plus solides mais la nécessité clinique d'une formule à libération modifiée est moindre et les bénéfices allégués du médicament ne sont pas significatifs dans ce contexte clinique. Sur la base des données disponibles, le PRAC n'a pas identifié dans les indications autorisées de bénéfice clinique significatif qui soit spécifique exclusivement à la formule à LM.

Au cours de la phase de réexamen, le PRAC a examiné les études cliniques disponibles au vu des motifs soumis par le titulaire de l'AMM. Le PRAC a constaté les limites des études existantes étant donné qu'elles n'étaient pas conçues pour comparer l'incidence de la dose par rapport à la formule sur

le profil pharmacocinétique ou l'issue imprévisibles. Les données disponibles indiquent que les patients ayant un risque élevé d'hépatotoxicité sont ceux qui présentent des concentrations initiales élevées de paracétamol. La grande majorité des cas graves signalés après ingestion de formules de paracétamol à LM impliquaient des surdoses de plus de 30 g de paracétamol (soit une surdose massive, selon Marks et al, 2017). Les données issues de l'étude de Chiew et al. (2017) indiquent que le taux d'hépatotoxicité décroît lorsque l'on administre aux patients du charbon activé ou des doses accrues de NAC. Les auteurs suggèrent également un risque négligeable associé à une augmentation modeste des doses de NAC chez les patients présentant un taux élevé de paracétamol.

Le nomogramme de Rumack-Matthew a été élaboré pour les surdosages uniques avec un moment précis d'ingestion et ne permet pas d'évaluer précisément le risque lié à des surdosages répétés, à un surdosage aigu d'un médicament à libération prolongée ou lorsque le moment de l'ingestion est inconnu ou que les patients se présentent à l'unité de soins plus de 24 heures après l'ingestion. Une absorption retardée ou des doubles pics ont été décrits à ce jour aussi bien avec les formules de paracétamol à LI qu'à LM, en fonction de la dose ingérée. Les lacunes du nomogramme de Rumack-Matthew ont déjà été identifiées, ce qui a mené à des protocoles de traitement différents en cas de co-ingestion d'autres médicaments (en particulier s'ils affectent la motilité gastrique) ou lorsque le patient ne peut fournir aucune information (telle que le moment de l'ingestion).

En outre, les publications décrivant des séries de cas de surdosage de paracétamol à libération modifiée en Australie, telles que celles de Graudins et al. (2010, 2014), sont estimées fournir des connaissances sur le protocole de traitement par NAC et des renseignements concernant la pharmacocinétique du paracétamol dans des cas de surdosage par des formules à LM.

Le PRAC a reconnu la nécessité de mieux définir le risque (en relation avec la dose, les concentrations et la toxicité) et de répondre aux incertitudes associées à la prise en charge des patients ayant reçu un surdosage de médicaments à base de paracétamol à LM (notamment le seuil adéquat auquel instaurer un traitement par NAC, la dose et la durée du traitement ainsi que le niveau optimal de la concentration de paracétamol à établir). En ce sens, le deuxième groupe d'experts a estimé que le modèle actuellement proposé par le titulaire de l'AMM était insuffisant au vu de la taille limitée de l'échantillon et d'autres problèmes méthodologiques. Afin de répondre aux incertitudes en matière de prise en charge des cas de surdosage par une formule de paracétamol à LM, il serait nécessaire d'établir un modèle mécanique prenant en considération d'autres paramètres significatifs [tels que la solubilité du paracétamol, la cinétique du métabolite toxique (NAPQI) et de la NAC administrée comme antidote]. Par conséquent, le PRAC considère qu'au vu de la taille de l'échantillon nécessaire pour créer un modèle suffisamment alimenté pour répondre aux incertitudes actuelles, un tel modèle mécanique ne pourrait pas être élaboré dans un délai raisonnable et les patients resteraient exposés au risque de surdosage en paracétamol à LM.

Il est reconnu que le taux de surdosages n'est pas le même dans tous les États membres (EM) de l'Union et dépend de différents facteurs (notamment le statut légal et le schéma d'utilisation des médicaments antidouleur). Les directives thérapeutiques en cas de surdosages diffèrent également entre EM en fonction des systèmes de soins de santé. Les données disponibles suggèrent clairement que le traitement par NAC ne devrait pas être interrompu avant que de nouvelles valeurs de concentration de paracétamol et d'ALAT n'aient été déterminées. Dans les cas où la dose ingérée ou le moment de l'ingestion est inconnu, ou lorsque différentes substances ont été prises, le traitement par NAC est généralement instauré très rapidement.

Dans la littérature, seules quelques études examinent si les directives thérapeutiques sont effectivement suivies. Ces études portent principalement sur des formules à LI et sont majoritairement réalisées en Australie. Cependant, l'étude de Carroll et al. (2015) qui explore l'incidence de la modification des directives thérapeutiques en matière de surdosage au Royaume-Uni montre qu'une

certaine proportion de patients est déjà traitée au cas par cas, indépendamment des directives thérapeutiques existant dans ce pays.

Lors du réexamen, l'efficacité du protocole de traitement révisé a été comparée avec celle du protocole de traitement standard utilisé pour la prise en charge des surdosages de paracétamol à LI dans le cadre de la prévention de l'hépatotoxicité liée au paracétamol. Le deuxième groupe d'experts ad hoc s'est penché sur la mesure de l'efficacité d'un modèle modifié ou de nouvelles directives pour le traitement du surdosage par paracétamol à LM, mais la taille de l'échantillon (100 patients) a été jugée insuffisante. Le PRAC partageait le point de vue du groupe d'experts ad hoc.

Bien qu'il serait possible d'adapter les directives existantes en matière de traitement des surdosages, le PRAC a estimé que l'élaboration d'un protocole commun amènerait à surexposer certains patients à la NAC et entraînerait des risques liés à l'utilisation de la NAC (tels que des réactions d'hypersensibilité, y compris des chocs anaphylactiques).

Dans le cadre de sa stratégie de réduction des risques, le titulaire de l'AMM a recommandé qu'il convenait, en cas d'intoxication, que les services médicaux d'urgence contactent les centres antipoison nationaux dans les meilleurs délais. Il existe cependant des doutes sur la faisabilité de cette recommandation et le PRAC a estimé qu'elle ne résulterait pas en une réduction efficace des risques à travers l'Union étant donné que les centres antipoison fonctionnent différemment selon les États membres de l'UE.

En outre, le titulaire de l'AMM a proposé la conduite d'une étude de sécurité postautorisation (PASS) visant à collecter des précisions sur les cas de surdosage en paracétamol à LM et à optimiser la prise en charge du surdosage.

Le PRAC a également estimé que la faisabilité et l'efficacité des propositions susmentionnées étaient incertaines et que ces propositions ne contrediraient pas efficacement le risque d'hépatotoxicité à la suite d'un surdosage intentionnel ou accidentel. Le PRAC a examiné les autres mesures de réduction des risques proposées dans le cadre de la procédure de réexamen (telles que programmes éducatifs, restrictions sur les types et tailles de conditionnements, supports pédagogiques et communications directes aux professionnels de la santé) mais a conclu que ces mesures ne seraient pas non plus suffisantes et appropriées pour réduire comme il se doit le risque de surdosage intentionnel ou accidentel et les risques d'hépatotoxicité associés.

B. Comprimés de paracétamol/tramadol à libération prolongée

Le titulaire de l'AMM a soumis une revue de la littérature afin de justifier les bénéfices cliniques de l'association tramadol/paracétamol à LM pour la gestion de la douleur. Les comprimés de tramadol/paracétamol à LM sont indiqués pour le traitement de la douleur modérée et sévère. Dans la revue de littérature, deux publications étaient particulièrement pertinentes: Lasko et al. (2012) ont exploré l'efficacité de la formule tramadol/paracétamol à LM en cas de douleurs lombaires aiguës et Lee et al. (2013) en cas de douleurs lombaires chroniques. Le PRAC reconnaît que la formule à LM peut permettre un contrôle adéquat de la douleur et que les doses moins nombreuses réduisent l'éventualité d'erreurs de médication et permettent un meilleur respect de la posologie par les patients. Toutefois, au vu du risque associé à ces médicaments, le PRAC n'a pas pu mettre en évidence une indication qui présente un bénéfice clinique significatif et spécifique exclusivement à la formule tramadol/paracétamol à LM.

Lors de la réunion du groupe d'experts ad hoc dans le cadre du réexamen, les experts ont conclu que les seuls groupes de patients susceptibles de bénéficier des médicaments d'association tramadol/paracétamol à LM étaient les groupes souffrant de douleurs chroniques et d'interruptions du sommeil causées par la douleur. Par ailleurs, les experts ont également considéré que les preuves

existantes étaient insuffisantes dans ce contexte clinique pour démontrer la valeur ajoutée de la formule tramadol/paracétamol à LM par rapport à d'autres traitements pour cette population ou tout autre groupe de patients. Le PRAC partageait le point de vue des experts.

Vu la différence de gravité des pathologies, le risque de comportements suicidaires peut différer entre les deux populations de patients, ceux qui utilisent l'association à doses fixes avec du tramadol et ceux qui prennent du paracétamol à LM en monocomposant. Une éventualité a également été considérée selon laquelle il pourrait exister un sous-groupe abusant du tramadol avec un risque différent de comportement suicidaire. En outre, vu la présence d'un composant opioïde, il existe un risque de surdosage non intentionnel. Il a également été observé que le FDA avait reconnu les dangers de la prescription d'une association de paracétamol et d'opioïdes et, en janvier 2014, avait instauré un taux de paracétamol fixe approuvé par unité posologique d'association.

Le titulaire de l'AMM a évoqué le nombre restreint de surdosages rapportés avec l'association à doses fixes. Cependant, ce fait doit être analysé au regard de l'exposition limitée.

De plus, le PRAC a confirmé que malgré les différences au sein de la population cible et des contextes cliniques, l'association à doses fixes de paracétamol/tramadol à LM peut résulter en surdosages graves au vu du risque d'hépatotoxicité associé au paracétamol et de la toxicité du tramadol (par exemple des effets sur le SNC y compris un risque élevé d'épilepsie, et une insuffisance rénale). Ces surdosages sont encore plus imprévisibles et difficiles à prendre en charge que ceux issus d'une prise de paracétamol à LM seul, en raison de l'association avec le tramadol.

Le PRAC s'est accordé avec les résultats d'un groupe d'experts ad hoc réunis dans le cadre du réexamen, qui concluaient à l'impossibilité d'extrapoler à partir d'un modèle pharmacocinétique élaboré pour le paracétamol monocomposant pour l'appliquer à l'association paracétamol/tramadol. Un modèle séparé applicable à l'association et fondé sur des données appropriées serait nécessaire afin de répondre aux incertitudes liées à la prise en charge des surdosages de l'association.

Le PRAC a pris en considération d'autres mesures de réduction des risques proposées par le titulaire de l'AMM dans le but de limiter les risques associés à un surdosage de l'association, notamment la mise à jour des informations sur le produit avec l'inclusion d'avertissements plus fermes concernant les patients à risque et l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments contenant du paracétamol, une DHPC et une restriction sur la disponibilité de certains types de conditionnements (bouteilles) ainsi que sur la taille des boîtes disponibles (48 comprimés maximum). Si aucun cas de surdosage n'a été rapporté chez les enfants de moins de 12 ans, le PRAC a observé que le risque de surdosage non intentionnel de Doreta SR était minime chez cette population de patients en raison de son utilisation limitée chez l'enfant et de son emballage à l'épreuve des enfants, par exemple. Globalement, les mesures proposées ont été jugées insuffisantes et inappropriées pour réduire de manière adéquate les risques de surdosage intentionnel ou non intentionnel. En ce qui concerne la réduction de la taille des conditionnements, si cela peut être une mesure efficace pour restreindre la disponibilité, elle n'est cependant pas adéquate pour des médicaments utilisés principalement dans le cadre de douleurs chroniques.

Conclusions relatives au rapport bénéfice/risque à la suite de la procédure de réexamen

À la suite de l'examen de toutes les données soumises concernant les médicaments à LM à base de paracétamol ou d'une association paracétamol/tramadol et en particulier concernant les risques de surdosage intentionnel et accidentel liés à l'utilisation de ces médicaments, le PRAC a estimé que le risque grave d'hépatotoxicité associé aux surdosages ainsi que le profil pharmacocinétique complexe de ces médicaments après un surdosage, qui rend inapproprié le protocole de traitement standard pour l'intoxication au paracétamol, suscitaient un risque grave pour la santé publique au niveau de l'Union.

Les arguments présentés par les titulaires d'AMM et les avis exprimés par les experts lors de la phase de réexamen n'ont permis d'atténuer aucune des préoccupations de la PRAC concernant la complexité de la pharmacocinétique observée en cas de surdosage et les options de prise en charge de ces surdosages.

Le PRAC a réaffirmé sa position selon laquelle un échantillon plus large est nécessaire de manière à obtenir un modèle suffisamment alimenté afin de mieux caractériser les risques et de répondre aux incertitudes en matière de prise en charge des surdosages. Le PRAC maintient que l'élaboration d'un tel modèle mécanique ne peut être réalisée dans un délai raisonnable.

Le PRAC a examiné les mesures de réduction des risques proposées en phase de réexamen et a conclu qu'il existe des incertitudes en ce qui concerne la faisabilité et l'efficacité de ces mesures, en particulier concernant les protocoles de traitement révisés des surdosages à LM à travers l'Union, et les dommages potentiellement causés aux patients qui seraient surexposés à la NAC au-delà du nécessaire.

Il est estimé que les atteintes hépatiques graves et potentiellement fatales résultant de surdosages par des formules de paracétamol à LM et de paracétamol/tramadol à LM ne peuvent pas être suffisamment contrôlées par des mesures de réduction des risques efficaces, propres à prévenir le risque de surdosage et à le prendre en charge lorsqu'il se manifeste. Dans ce contexte, il est estimé que les bénéfices ne dépassent pas les risques pour les indications approuvées.

Dès lors, considérant tout ce qui précède, et notamment la consultation du deuxième groupe d'experts ad hoc et les arguments présentés par les titulaires d'AMM dans les motifs détaillés ainsi que dans les explications orales, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du paracétamol ou une association paracétamol/tramadol n'est plus favorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments à base de paracétamol à libération modifiée (voir annexe 1);
- le PRAC a observé que l'efficacité du paracétamol à LM, en tant qu'ingrédient unique ou en association avec le tramadol, a été représentée dans des modèles pour la douleur aiguë et chronique et que les bénéfices du paracétamol ainsi que du tramadol sont généralement bien établis; le PRAC a observé que les bénéfices spécifiques allégués pour les formules à LM étaient liés à une réduction des prises quotidiennes de comprimés: de 4 à 3 prises par jour pour les médicaments à ingrédient unique et 2 comprimés au lieu de 4 suivant un schéma simplifié pour les médicaments d'association;
- le PRAC a examiné toutes les données soumises en ce qui concerne le surdosage de médicaments à LM contenant du paracétamol, y compris les surdosages intentionnels et accidentels. Ces données comprenaient les réponses écrites soumises par les titulaires d'AMM ainsi que leurs explications orales, les motifs de réexamen présentés par les deux titulaires d'AMM concernés ainsi que les conseils des deux groupes d'experts en prise en charge des intoxications, en prise en charge de la douleur et en pharmacocinétique, les études publiées et les déclarations spontanées de surdosages; le PRAC a également pris en considération la gestion du risque de surdosages en paracétamol en général, à l'échelon de l'Union comme à travers le monde;
- le PRAC a considéré la grande variabilité du profil pharmacocinétique des surdosages par des formules contenant du paracétamol à LM et les incertitudes liées à la quantité et à la formule du médicament ingéré par le patient, qui accentuent le problème de la réduction efficace des risques d'intoxication au paracétamol;
- le PRAC a également observé qu'outre les incertitudes liées à la réduction du risque d'intoxication au paracétamol, le profil de sécurité du tramadol présentait des difficultés supplémentaires en matière de gestion des risques de toxicité (tels que des effets sur le SNC, un risque élevé d'épilepsie et d'insuffisance rénale) à la suite d'un surdosage d'un médicament d'association de paracétamol et de tramadol à libération prolongée;
- le PRAC a également examiné les mesures proposées dans le but de réduire le risque de surdosage grâce à une sensibilisation, une communication et des restrictions sur la disponibilité des médicaments, et le PRAC a conclu que ces mesures ne suffiraient pas à réduire le risque de surdosages intentionnels et accidentels à un niveau acceptable. En outre, les mesures visant à réduire le risque de lésion hépatique résultant d'un surdosage d'une formule de paracétamol à LM ou d'une association de paracétamol et de tramadol n'ont pas été considérées suffisamment efficaces et fiables;
- au vu des données disponibles et notamment des motifs détaillés soumis par les titulaires d'AMM en phase de réexamen, le comité a conclu que le risque d'atteinte hépatique grave résultant d'un surdosage de médicaments à base de paracétamol à LM ne pouvait pas être suffisamment contrôlé de manière à ce que les bénéfices de ces médicaments soient supérieurs à leurs risques dans le traitement de la douleur et de la fièvre.

Dès lors, considérant ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de paracétamol à libération modifiée n'est plus favorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de ces médicaments.

Afin de lever la suspension, le PRAC a recommandé que les titulaires d'AMM fournissent des données à l'appui de mesures proportionnées, faisables et efficaces permettant de réduire les risques d'atteinte hépatique résultant d'un surdosage intentionnel ou accidentel de médicaments à base de paracétamol à libération modifiée.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Le CMDh a examiné les documents soumis par un titulaire d'AMM (KRKA d.d., Novo mesto) en faveur de son médicament et a conclu que ces données n'avaient pas d'incidence sur les conclusions du PRAC.

Conclusions générales

En conséquence, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée et prolongée n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée et prolongée.

Afin de lever la suspension des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée et prolongée, les titulaires d'AMM doivent fournir des données à l'appui de mesures proportionnées, faisables et efficaces permettant de réduire les risques de surdosage et d'atteinte hépatique résultant d'un surdosage intentionnel ou accidentel de médicaments à base de paracétamol à libération modifiée.