

## **Приложение II**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

На 30 юни 2016 г. Швеция започва процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на продукти с характеристики на модифицирано или удължено освобождаване, съдържащи парацетамол, и да издаде препоръка дали разрешението(ята) за употреба на тези продукти трябва да бъде(ат) продължено(и), изменено(и), временно спряно(спрени) или оттеглено(и).

PRAC прие препоръка на 30 ноември 2017 г., която след това е разгледана от CMDh в съответствие с член 107k от Директива 2001/83/ЕК.

### Общо резюме на научната оценка на PRAC

Парацетамол е едно от най-често използваните съединения в световен мащаб; употребата му като антипиретично или аналгетично лекарство преобладава от 1955 г. Парацетамол се използва при различни видове болка като главоболие, мигрена, дисменорея, възпалено гърло, мускулно-скелетна болка, болка след дентални процедури/изваждане на зъб, зъбобол, както и болка при остеоартрит и повишена температура. При нормални условия на употреба той е с установен благоприятен профил на съотношението полза/риск.

Продукти с характеристики на модифицирано или удължено освобождаване, съдържащи парацетамол, които са предназначени за по-продължителна употреба, се предлагат в редица държави членки на ЕС. Те включват продукти с парацетамол като единствена съставка, а именно таблетки с модифицирано освобождаване (MR), съдържащи 500 mg, 665 mg или 1000 mg парацетамол, както и парацетамол 500 mg таблетки с удължено освобождаване. Освен това се предлагат и комбинирани продукти с удължено освобождаване, съдържащи трамадол/парацетамол 75 mg/650 mg.

Твърденията за ползите от MR формулите, свързани с намаляване на дневния прием на таблетки (от 4 на 3 пъти дози дневно за продуктите с една съставка и опростена схема на прием на 2 вместо 4 таблетки за комбинирани продукти), не превъзхождат рисковете от чернодробна токсичност в случай на свръхдоза.

Основното опасение по отношение на безопасността при парацетамол е чернодробната токсичност при прием на високи, супра-терапевтични дози, която може да е фатална, ако не бъде лекувана адекватно. Парацетамол е лекарственото вещество, чието поглъщане най-често се докладва като токсично в Обединеното кралство и други държави от ЕИП (като Швеция), както и най-често използваният за съзнателно самонараняване медикамент. Ако пациентът получи спешна медицинска помощ навреме след свръхдоза, има ефективен антидот - N-ацетилцистеин (NAC). Повечето държави са възприели базиращи се на номограма насоки за установяване на това дали пациентът трябва да бъде лекуван с NAC, или не, свързвайки концентрацията на серумния парацетамол с броя на часовете между поглъщането и изследването на кръвта. Повечето епизоди на чернодробна токсичност настъпват в резултат на късно явяване в болница.

По отношение на таблетките парацетамол MR са идентифицирани 319 съобщения за спонтанни нежелани събития при свръхдоза (OD) след издаването на разрешение за употреба. От тези 319 случая почти всички (98%) са от Швеция (67%) и Австралия (31%). Повечето пациенти са се възстановили или подобрили, но 2-ма пациенти са се нуждаели от трансплантация на черен дроб. От всички 319 случая се съобщава за 5 с фатален изход. За седем случая се съобщава като непредумишлени, но нито един от тях не е завършил фатално.

След запитване към националните Центрове по токсикология в рамките на тази процедура са идентифицирани три случая на свръхдоза (нито един от които не е бил фатален) с комбиниран

продукт с фиксирана доза трамадол/парацетамол, тъй като само Doreta SR се предлага на пазара. Diliban retard все още не е пуснат на пазара на ЕС.

Данните, публикувани от Шведския център по токсикология, описват поредица от 53 пациенти със съобщен прием на свръхдоза парацетамол MR 665 mg (обхват 10-166 g). Изключително висока променливост се наблюдава при фармакокинетичните профили на пациенти, получили отравяне с MR формули. Както продължителността на абсорбиране, така и терминалният полуживот са удължени при натровените пациенти, което понякога води до двойни пикове. При 19% от случаите се наблюдава късно пресичане на стандартната номограма за лечение. Единадесет пациенти (21%) са имали нива на серумна аланин аминотрансфераза (ALT) над референтната стойност (ALT >50 IU/L) на 24-тия час или по-късно. От тях шестима пациенти са развили чернодробна токсичност (ALT >1000 IU/l). Седем от единадесетте пациенти с ALT над референтните стойности са лекувани с NAC в рамките на 8 часа от поглъщането, от които трима са развили хепатотоксичност. PRAC заключи, че препоръките за лечение при свръхдоза на база на стандартни формули с парацетамол, включително използването на номограма, са неадекватни след прием на токсични дози от MR формули. Дозата е важен фактор при интерпретиране на данните за отравяне с парацетамол. В научната общност е прието, че масираните свръхдоза са особено трудни за лечение. Фармакокинетичните характеристики на тези MR продукти, поради които една част от съдържанието на парацетамол се освобождава незабавно, а друга (по-голямата) част е със забавено освобождаване, се различават от формулите с незабавно освобождаване (IR). Това също така води и до различни фармакокинетични профили при свръхдоза, като този факт се потвърждава от наличните данни, включително публикуваните серии от случаи. Това включва неочаквано удължена експозиция на парацетамол и двойни пикове. Тази непредвидимост се смекчава, но в недостатъчна степен, от моделиращите и симулационни мерки, представени от притежателя на разрешението за употреба GSK Consumer Healthcare. Освен това влиянието на рисков фактори, като едновременно прилагани лекарства и основни заболявания, върху фармакокинетичния профил, по-конкретно забавеното формиране на двоен пик, не е достатъчно добре проучено, за да може да се предвиди по-добре коя популацията е в риск и да се лекуват по-добре случаите на свръхдоза с лекарствени продукти, съдържащи парацетамол MR.

В рамките на тази процедура се проведе заседание на ad-hoc експертна група с участието на научни и клинични експерти по лекуване на отравяния. Експертите споделят становището на PRAC по отношение на усложненията както при оценката и лечението на отравяния с парацетамол MR, така и при произлизащия от това отравяне потенциал за сериозно увреждане; това се дължи на непредвидимия профил на освобождаване на парацетамол MR, на фармакокинетичния профил, както и на затрудненията при установяване и прилагане на оптималния протокол за лечение. Отравянето с парацетамол MR е свързано с допълнителни усложнения. Експертите също така отбелязват, че ще са нужни отделни протоколи за лечение на свръхдоза с парацетамол IR и свръхдоза с парацетамол MR или с неизвестна формула, както и че актуалните номограми са приложими само за формули с парацетамол IR.

В допълнение към опасенията, изразени във връзка с MR формулите, съдържащи парацетамол като единствена съставка, експертите заключиха, че лечението на свръхдоза с продукти, съдържащи комбинация от парацетамол/трамадол, повдига допълнителни опасения. Това се дължи на профила за безопасност на трамадол (напр. конвулсии, повръщане), за който експертната група счита, че най-вероятно ще доведе до допълнителни затруднения при лекуване на свръхдоза с продукт с удължено освобождаване, съдържащ комбинация от парацетамол и трамадол.

По време на процедурата всички притежатели на разрешение за употреба препоръчаха, като част от стратегията за свеждане на риска до минимум в случай на отравяне, лекарят от спешната

медицинска помощ незабавно да се свърже с националните центрове по токсикология. Не е ясно обаче дали тази препоръка е осъществима и дали ще доведе до ефективно свеждане на риска до минимум в целия ЕС, тъй като дейността на тези центрове е различна в различните държави членки на ЕС. В допълнение всички притежатели на разрешение за употреба предложиха да се проведе проучване на безопасността след получаване на разрешение за употреба (PASS), за да се съберат подробности за случаите на свръхдоза с парацетамол и да се оптимизира управлението на оценката на случаите на свръхдоза. PRAC също така счита, независимо от опасенията за осъществимост и ефективност, че недостатъците на такива мерки няма да са пропорционални, особено предвид скромните ползи от тези лекарствени продукти.

Силната променливост на фармакокинетичния профил при свръхдоза с продукт, съдържащ парацетамол MR, както и непрекъснатото съществуващата несигурност, свързана с това каква формула (парацетамол IR или MR) и каква доза е погълнал пациентът, водят до сериозни опасения относно безопасността при лечение на случаи на свръхдоза парацетамол. За отделния пациент, приел свръхдоза MR, това означава по-продължителен и усложнен контакт със службите по здравеопазване, както и несигурност дали му се осигурява адекватно лечение. Тази несигурност не е допустима за PRAC с оглед сериозността на чернодробната токсичност, свързана с приема на свръхдоза парацетамол. Протоколът, базиран на системно лечение с NAC, също ще доведе до това редица пациенти ненужно да бъдат лекувани или свръхлекувани с NAC, което не е пропорционално и допустимо с оглед на нежеланите кожни реакции, като обрив, сърбеж, зачервяване, и стомашно-чревни такива, като гадене, повръщане, свързани с лечението с NAC. Цялата тази несигурност, както и идентифицираните недостатъци за пациентите, приели свръхдоза парацетамол, сериозно поставят под въпрос осъществимостта и надеждността на препоръките, предлагани от притежателите на разрешение за употреба.

PRAC заключи, че стандартната схема за лечение на отравяне с парацетамол, включително употребата на номограма, която е успешна за предотвратяване на хепатотоксичност след свръхдоза с IR, е неадекватна за лечение на свръхдоза с формула на парацетамол MR. Въпреки че се признава, че повтарящото се, персонализирано според пациента вземане на проби плазма за определяне на нивата на парацетамол и чернодробни ензими, заедно с персонализираното приложение на NAC, може да е достатъчно за избягване на сериозно чернодробно увреждане, ако пациентът се яви в отделението за спешна медицинска помощ навреме, към момента не е възможно да се определи ефективен и пропорционален протокол при свръхдоза за такива случаи поради липса на данни.

Освен това осъществимостта на определянето и прилагането в държавите членки на ЕС на ефективни мерки е под въпрос поради сложността на прилагане на два специфични протокола, високата степен на мониторинг (вземане на по-голям брой проби) и сложността поради несигурност относно погълнатата формула, което е в ущърб на пациента с оглед на риска от неизползването на ефективен протокол и опасенията за безопасността, свързани с ненужното приложение на NAC.

Въпреки осъществимостта на ревизирания протокол при свръхдоза, за PRAC не е допустимо излагането на пациентите на този ревизиран протокол без достатъчни доказателства за неговата ефективност. Предвид това, предложението на притежателите на разрешение за употреба за набирането на повече опит във връзка с предлагания ревизиран протокол чрез проучване на безопасността след получаване на разрешение за употреба не е одобрено.

Всички притежатели на разрешение за употреба предлагат допълнителни мерки, които допълнително да сведат рисковете, свързани със свръхдоза с MR формула, до минимум, например актуализирана листовка, съобщение до здравните специалисти (директни съобщения до здравните специалисти, образователни материали), статус на предписване, ограничаване на

достъпа на пациентите до опаковката с бутилки и голямата блистерна опаковка. Тези мерки за свеждане на риска до минимум, насочени към намаляване на риска от чернодробно увреждане след свръхдоза с MR формула парацетамол или комбинация от парацетамол и трамадол, не се считат от PRAC за достатъчно ефективни и надеждни. Това важи особено по отношение на умишления прием на свръхдоза. В действителност продуктът вече се предлага срещу рецепта в заинтересованите държави членки на ЕС, освен в Португалия – тази мярка ще има ефект, ограничен до Португалия, и няма допълнително да сведе риска до минимум в другите държави членки на ЕС. Ограничението на размера на опаковката, макар и да не е изцяло лишено от ефект, няма да ограничи в достатъчна степен достъпа до тези лекарствени продукти и е малко вероятно да предотврати случаи на свръхдоза, по-конкретно умишлени такива. Мерките за подобряване на информираността за риска при свръхдоза (образователни материали, продуктова информация, етикетиране, директни съобщения до здравните специалисти) не се считат за ефективни за предотвратяване на случаи на свръхдоза, особено умишлени такива, тъй като информацията за пациентите и здравните специалисти вече е достатъчно подробна.

В заключение, комплексният фармакокинетичен профил след свръхдоза с лекарствени продукти, съдържащи парацетамол MR, както и фактът, че стандартният протокол за лечение при отравяне с парацетамол е неадекватен за тези продукти и че е налице сериозен риск от хепатотоксичност, свързан със свръхдоза парацетамол, представляват сериозен риск за общественото здраве на ниво Европейски съюз.

Липсата на ефективни мерки, които в достатъчна степен да предотвратяват случаите на свръхдоза, и несигурността относно осъществимостта и ефективността на ревизираните протоколи за лечение на свръхдоза с MR в ЕС, както и проблемите, които те биха причинили на пациентите, представляват сериозни опасения. Не се счита, че това опасение относно безопасността, състоящо се в сериозно и потенциално фатално чернодробно увреждане при свръхдоза с формули на парацетамол MR, е сведено до минимум в достатъчна степен чрез мерки за ефективно минимизиране на риска, насочени към предотвратяването на този риск и справянето с него, след като вече е възникнал. PRAC не счита предлаганото от притежателите на разрешение за употреба свеждане на риска до минимум за осъществимо, ефективно и пропорционално. С оглед на горепосоченото, идентифицираните опасения за безопасността не превъзхождат ползите от тези продукти за лечението на одобрените показания.

Следователно PRAC счита, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, вече не е благоприятно.

## **Процедура по преразглеждане**

След приемането на препоръката на PRAC през септември 2017 г., двама притежатели на разрешение за употреба (GSKCH и KRKA d.d., Novo mesto) поискаха преразглеждане на препоръката и представиха подробни основания за това. Бе свикано второ заседание на експертната група.

### **Обсъждане на PRAC относно подробните основания за преразглеждане**

#### **А. Таблетки парацетамол с модифицирано освобождаване**

Отчитайки подробните основания, представени от притежателите на разрешение за употреба, PRAC потвърждава предходната си позиция, че доказателствата за клиничните ползи на монокомпонентния парацетамол MR при хронична болка са крайно недостатъчни. Доказателствата за ефикасността при остра болка са по-солидни, но клиничната необходимост от формула с модифицирано освобождаване е с по-малка важност, и твърденията за ползите от лекарствения

продукт не са съществени за клиничната ситуация. На база на наличните данни PRAC не идентифицира съществени клинични ползи за одобрените показания, които са специфични само за MR формулата.

PRAC обсъди наличните клинични проучвания по време на фазата на преразглеждане с оглед на аргументите, подадени от притежателите на разрешение за употреба. PRAC признава ограниченията на съществуващите проучвания, тъй като те не са предназначени за сравнение на влиянието на дозата спрямо формулата върху непредвидимите фармакокинетика или изход. Наличните данни сочат, че пациентите, при които рискът от хепатотоксичност се счита за висок, са онези, при които първоначалните концентрации на парацетамол са високи. По-голямата част от съобщените тежки случаи с формула на парацетамол MR са настъпили при свръхдоза с над 30 g парацетамол (това количество се счита за масирана свръхдоза от Marks et al, 2017 г.). Данните от проучването на Chiew и колеги (2017 г.) посочва, че степента на хепатотоксичност намалява, когато на пациентите се приложи активиран въглен или повишена доза NAC. Авторите също така предполагат наличието на пренебрежим риск от умерено увеличение на дозата на NAC при пациентите с висок коефициент на парацетамол.

Номограмата на Rumack-Matthew е създадена за единична свръхдоза с точен час на поглъщане и не може с точност да оцени риска при повтарящи се свръхдоза, тежка свръхдоза от продукт с устойчиво освобождаване, ако часът на поглъщане не е известен или когато пациентите потърсят медицинска помощ 24 часа след приема. До момента са описани забавено абсорбиране или двойни пикове, наблюдавани както при IR, така и при MR формулите на парацетамол, в зависимост от погълнатата доза. Недостатъците на номограмата на Rumack-Matthew вече са идентифицирани и това води до различни протоколи за лечение в случай на едновременно поглъщане и на други продукти (по-конкретно онези, засягащи стомашния мотилитет) или в случаи, при които не може да бъде получена информация от пациентите (напр. неизвестно време на поглъщане).

В допълнение публикациите, описващи серии от случаи на свръхдоза с парацетамол с модифицирано освобождаване от Австралия, като Graudins и колеги (2010, 2014 г.), са оценени като предоставящи опит за протокола за лечение с NAC и помощна информация по отношение на фармакокинетиката на парацетамол в случаи на свръхдоза с MR формула.

PRAC признава необходимостта от по-добро характеризиране на риска (връзка с дозата, концентрациите и токсичността), както и необходимостта от преодоляване на несигурността при лечението на пациенти със свръхдоза с продукти с MR парацетамол (напр. определяне на подходящ праг за започване на приложението на NAC, дозата и продължителността на лечението с NAC, както и оптималната концентрация на парацетамол). В този смисъл второто заседание на експертната група изразява становището, че предлаганият към момента модел от притежателите на разрешение за употреба не е достатъчен поради ограничението на размера на извадката и допълнителните методологични трудности. С оглед преодоляване на несигурността при лечението на случаи на свръхдоза с MR формула на парацетамол е необходим механичен модел, който да взема под внимание други релевантни параметри (напр. разтворимост на парацетамол, кинетика на токсичния метаболит (NAPQI) и на NAC, приложен като антидот). Ето защо PRAC счита, че с оглед на размера на извадката, необходим за да може моделът да бъде достатъчно подробен, за да преодолее актуалната несигурност, този механичен модел не може да бъде създаден в рамките на разумно приемлив срок и пациентите все така остават изложени на риска от свръхдоза с парацетамол MR.

Установено е, че коефициентът на свръхдоза не е един и същ във всички държави членки на ЕС, а зависи от различни фактори (напр. правен статут, модел на употреба на болкоуспокояващи медикаменти). Насоките за лечение на свръхдоза също се различават между различните държави

членки, в зависимост от системите за здравеопазване. Наличните данни ясно демонстрират, че лечението с NAC не трябва да се спира, преди да бъде определена допълнителната концентрация на парацетамол и стойността на ALT. В случаи, при които погълнатата доза или времето на поглъщане не са известни или ако са приети различни вещества, лечението с NAC обикновено започва веднага.

В литературата само няколко проучвания изследват дали се следват насоките за лечение, като те са проведени основно с IR формула и най-вече в Австралия. Проучването на Carroll и колеги (2015 г.) обаче, изследващо влиянието на промяната в насоките за лечение при свръхдоза в Обединеното Кралство, показва, че част от пациентите вече се лекуват на база на всеки отделен случай, независимо от съществуващите насоки за лечение в Обединеното кралство.

В рамките на преразглеждането бе направено сравнение на ефективността на ревизириания протокол за лечение спрямо тази на стандартно установеният протокол за лечение, използван за лечение на свръхдоза с IR парацетамол за профилактика на свързана с парацетамол хепатотоксичност. Измерването на ефективността на даден модифициран модел или на нови насоки за лечение на свръхдоза с парацетамол MR бе обсъдено от втората експертна ad-hoc група, но размерът на извадката (100 пациенти) не се счита за достатъчен. PRAC се съгласява със становището на експертната ad-hoc група.

Въпреки че може да се извърши адаптиране на съществуващите насоки за лечение на свръхдоза, PRAC счита, че създаването на общ протокол ще доведе до свръхекспозиция на определени пациенти на NAC и последващи рискове, свързани с използването на NAC (напр. свръхчувствителност, включително анафилактичен шок).

Като част от стратегията си за свеждане на риска до минимум, притежателите на разрешение за употреба препоръчват при отравяне спешните медицински служби незабавно да се свържат с националните Центрове по токсикология. Осъществимостта на тази препоръка обаче е под въпрос и PRAC счита, че тя няма да доведе до ефективно свеждане на риска до минимум в ЕС, тъй като дейността на тези центрове е различна в различните държави членки на ЕС.

В допълнение всички притежатели на разрешение за употреба предлагат да се проведе проучване на безопасността след получаване на разрешение за употреба (PASS), за да се съберат подробности за случаите на свръхдоза с парацетамол MR и да се оптимизира управлението на случаите на свръхдоза.

PRAC също така счита, че осъществимостта и ефективността на гореописаните предложения са под въпрос и няма да преодолеят ефективно риска от хепатотоксичност след умишлено или инцидентно приемане на свръхдоза. PRAC взе под внимание и останалите мерки за свеждане на риска до минимум, предлагани в рамките на процедурата за преразглеждане (напр. училищни програми, ограничаване на типа и размера на опаковката, образователни материали и директни съобщения до здравните специалисти), но заключи, че те нито са достатъчни, нито подходящи, за да минимизират адекватно риска от умишлено или неумишлено приемане на свръхдоза и последващия риск от хепатотоксичност.

## **Б. Трамадол/парацетамол таблетки с удължено освобождаване**

Притежателят на разрешението за употреба представи преглед на литература, за да обоснове клиничните ползи от комбинацията трамадол/парацетамол MR за лечение на болка. Таблетките трамадол/парацетамол MR са предназначени за лечение на умерена до силна болка. От прегледа на литературата най-уместни се оказаха две публикации, в едната от които Lasko и колеги (2012 г.) изследват ефикасността на MR формулата на трамадол/парацетамол за остра болка в кръста, а в другата Lee и колеги (2013 г.) анализират тази ефикасност за хронична болка в

кръста. PRAC потвърждава, че MR формулата може да осигури адекватен контрол на болката и че по-малки дози намаляват възможността от грешки при предписване на лекарствата и подобряват спазването от страна на пациента на здравните препоръки. С оглед обаче на риска, свързан с тези продукти, PRAC не може да идентифицира показание със значителни клинични ползи, което да е специфично само за MR формулата на трамадол/парацетамол.

В рамките на заседанието на експертната ad-hoc група, свикано като част от процедурата по преразглеждане, експертите заключиха, че единствените групи пациенти, които могат да се възползват от комбинирания MR продукт с трамадол/парацетамол са онези, засегнати от хронични болки и нарушения на съня поради болка. От друга страна, експертите също така считат, че няма достатъчно доказателства при тази клинична ситуация, които да подкрепят добавената стойност на MR формулата с трамадол/парацетамол спрямо други терапии при тази популация или при друга група пациенти. PRAC се съгласява със становището на експертите.

Поради разликата в тежестта на състоянията, има възможност за разлика в риска от самоубийство между тези две популации от пациенти, използващи тази комбинация с фиксирана доза трамадол спрямо парацетамол MR като монокомпонент. Също така трябва да се вземе предвид, че може да съществува подгрупа злоупотребяващи с трамадол, при която рискът от самоубийство е различен. В допълнение, поради наличието на опиоиден компонент, е налице риск от инцидентна свръхдоза. Също така се отбелязва, че FDA (Американската агенция по храните и лекарствата) е признала опасностите от предписаната комбинация на парацетамол и опиоиди и че през месец януари 2014 г. е приложила изискване за фиксирано количество парацетамол, одобрено за единица доза комбиниран продукт.

Притежателят на разрешението за употреба се позовава на ограничения брой случаи на свръхдоза, съобщени за комбиниран продукт с фиксирана доза. Това обаче трябва да се разглежда в контекста на ограничената експозиция.

Освен това PRAC потвърждава, че въпреки разликата в целевата популация и клиничните ситуации, комбинацията с фиксирана доза парацетамол/трамадол MR може да доведе до свръхдоза, които са тежки с оглед риска от хепатотоксичност на парацетамол и токсичността на трамадол (напр. ефекти върху централната нервна система, включително висок риск от пристъпи и бъбречна недостатъчност). Тези свръхдоза са дори по-непредвидими и по-сложни за лечение в сравнение със самостоятелния прием на парацетамол MR поради комбинацията с трамадол.

PRAC се съгласява с резултата от заседанието на експертната ad-hoc група, свикано в рамките на фазата на преразглеждане, на което експертите заключиха, че от фармакокинетичния модел, създаден за парацетамол като единствена съставка, не е възможно да се правят предположения за комбинацията парацетамол/трамадол. Ще е необходим отделен модел за комбинацията, на база на съответните данни, който да преодолее несигурността при лечението на свръхдоза с комбинация.

PRAC счита другите мерки за свеждане на риска до минимум, предложени от притежателя на разрешението за употреба, за преодоляване на риска, свързан с приема на свръхдоза от комбинирания продукт, за актуализация на продуктовата информация, за да може тя да включи по-строги предупреждения, свързани с пациентите в риск и съпътстващата употреба на други продукти, съдържащи парацетамол, директна комуникация със здравните специалисти и ограничения на наличността на определени типове опаковки (т.е. бутилки), както и ограничение на наличния размер на опаковката (макс. 48 таблетки). Макар че не се съобщават случаи на свръхдоза при деца на възраст под 12 години, PRAC отбелязва, че рискът от неумишлено приемане на свръхдоза Doreta SR е минимален при пациентската популация поради напр. ограничената употреба на лекарството при деца, опаковка със защита срещу отваряне от деца. Най-общо, предлаганите мерки не се считат нито за достатъчни, нито за подходящи за адекватно



минимизиране на риска от умишлен или неумишлен прием на свръхдоза. По отношение на малките размери опаковки, макар те да са ефикасна мярка за ограничаване на достъпността, те не са подходящи за лекарствени продукти, релевантни най-вече за хронична болка.

### **Заключения относно съотношението полза/риск след процедурата по преразглеждане**

След прегледа на всички представени данни, свързани с продуктите парацетамол MR и парацетамол/трамадол MR, по-конкретно с риска от умишлен или инцидентен прием на свръхдоза, свързан с тяхната употреба, PRAC счита, че сериозният риск от хепатотоксичност, свързан със свръхдоза, комплексният фармакокинетичен профил на тези продукти след свръхдоза, който прави стандартния протокол за лечение на отравяне с парацетамол неадекватен, представляват сериозен риск за общественото здраве на ниво Европейски съюз. Аргументите, представени от притежателите на разрешение за употреба, и становищата, изразени от експертите в рамките на фазата на преразглеждане, не смекчават нито едно от опасенията на PRAC относно комплексната фармакокинетика, наблюдавана при свръхдоза, и възможностите за справяне с тях.

PRAC потвърждава позицията си, че с оглед по-добро характеризиране на рисковете и преодоляване на несигурността относно управлението на случаите на свръхдоза е необходима по-голяма извадка, за да може моделът да е достатъчно подробен, и че такъв механичен модел не може да бъде създаден за разумно приемлив срок.

PRAC оцени предлаганите мерки за свеждане на риска до минимум в рамките на фазата на преразглеждане и заключи, че е налице несигурност по отношение на тяхната осъществимост и ефективност, по-конкретно относно ревизираните протоколи за лечение за MR свръхдоза в ЕС и потенциалните вреди върху пациентите, които ще са изложени ненужно на въздействието на NAC.

Счита се, че сериозното и потенциално фатално чернодробно увреждане при свръхдоза с формули парацетамол MR и парацетамол/трамадол MR не може да бъде минимизирано в достатъчна степен чрез мерки за ефективно свеждане на риска до минимум, насочени към предотвратяване на този риск и справянето с него, след като вече е възникнал. С оглед на гореописаното се счита, че този риск не се компенсира от техните ползи при одобрените показания.

Ето защо, с оглед на всичко горепосочено, включително консултацията с втора експертна ad-hoc група и аргументацията, представена от притежателите на разрешение за употреба в подробната обосновка, както и в устните дискусии, PRAC заключи, че съотношението полза/риск на продукти, съдържащи парацетамол и комбинация от парацетамол и трамадол с модифицирано освобождаване вече не е благоприятно и препоръча временно спиране на разрешенията за употреба на тези продукти.

## Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване (вж. Анекс I).
- PRAC отбелязва, че ефикасността на парацетамол MR като единствена съставка или в комбинация с трамадол е документирана при представителни модели на остра и хронична болка и че ползите от парацетамол, както и от трамадол, като цяло са добре известни. PRAC отбелязва, че твърденията за ползите от MR формулите са свързани с намаляване на дневния прием на таблетки (от 4 на 3 пъти дози дневно за продуктите с единична съставка и опростена схема от 2 вместо 4 таблетки за комбинираните продукти).
- PRAC разгледа всички налични данни, представени по отношение на свръхдоза с MR продукти, съдържащи парацетамол, включително умишлени и инцидентни случаи на свръхдоза. Това включва отговорите, представени от притежателите на разрешение за употреба в писмен вид и при устни дискусии, основанията за преразглеждане, подадени от съответните двама притежатели на разрешение за употреба, както и препоръките на двете експертни групи за лечението на отравянията, контрола на болката и фармакокинетиката, публикуваните изследвания и спонтанните съобщения за случаи на свръхдоза. PRAC също така взе предвид управлението на риска при свръхдоза с парацетамол като цяло, както в ЕС, така и в световен план.
- PRAC отчита силно променливия фармакокинетичен профил при свръхдоза с формули на парацетамол MR, както и това, че несигурността, свързана с количеството и формулата на продукта, който пациентът е погълнал, затрудняват ефективното свеждане на риска от интоксикация с парацетамол до минимум.
- PRAC също така отбелязва, в допълнение към несигурността относно начина за свеждане до минимум на риска от интоксикация с парацетамол, че профилът на безопасност на трамадол се възприема като допълнително затруднение за минимизиране на рисковете от токсичност (напр. ефекти върху централната нервна система, висок риск от пристъпи и бъбречна недостатъчност) след свръхдоза с комбиниран продукт с удължено освобождаване на парацетамол и трамадол.
- PRAC също така взе предвид предлаганите мерки за свеждане на риска до минимум, насочени към намаляване на риска от свръхдоза чрез образование, комуникация и ограничаване на наличността, и заключи, че тези мерки не са достатъчни за минимизиране на риска от умишлено или инцидентно приемане на свръхдоза до допустимо ниво. Освен това тези мерки за свеждане на риска до минимум, насочени към намаляване на риска от чернодробно увреждане след свръхдоза с MR формула на парацетамол или комбинация от парацетамол и трамадол, не се считат от PRAC за достатъчно ефективни и надеждни.
- Комитетът заключи, че с оглед на наличните данни, включващи подробните основания, представени от притежателите на разрешение за употреба в рамките на фазата на преразглеждане, рискът от сериозно чернодробно увреждане след свръхдоза с продукти, съдържащи MR парацетамол, не би могъл да бъде адекватно сведен до минимум, тъй като този риск може да се компенсира от ползите на тези продукти при лечението на болка и повишена температура.

Ето защо, с оглед на гореописаното, PRAC заключи, че съотношението полза/риск на продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, вече не е благоприятно и препоръча временно спиране на разрешението за употреба на тези продукти.

За да бъде отменено временното спиране, PRAC препоръчва на притежателите на разрешение за употреба да представят доказателства за пропорционални, осъществими и ефективни мерки за свеждане на риска от чернодробно увреждане след умишлено или инцидентно приемане на свръхдоза продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, до минимум.

## **Становище на CMDh**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

CMDh разгледа документацията, представена от единия притежател на разрешение за употреба (KRKA d.d., Novo mesto) в подкрепа на техния продукт, и заключи, че тя не засяга заключенията на PRAC.

### **Общо заключение**

Следователно CMDh счита, че съотношението полза/риск за продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано или удължено освобождаване, не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh препоръчва временно спиране на издаването на разрешения за употреба за продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано и удължено освобождаване.

За да бъде отменено временното спиране на продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано и удължено освобождаване, притежателите на разрешение за употреба трябва да предоставят доказателства в защита на пропорционалните, осъществими и ефективни мерки за предотвратяване на риска от свръхдоза и минимизиране на риска от чернодробно увреждане след умишлено или инцидентно предозиране с продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване.