

Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Švédsko dne 30. června 2016 zahájilo postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol a o vydání doporučení, zda má být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Výbor PRAC dne 30. listopadu 2017 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno skupinou CMDh v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Paracetamol je jednou z nejběžněji používaných sloučenin na celém světě. Od roku 1955 převládá jeho použití jako antipyretického nebo analgetického léku. Paracetamol se používá u různých typů bolesti, jako je bolest hlavy, migréna, dysmenorea, bolest hrdla, bolest svalů a kostí, bolest po zubních zákrocích / extrakci zubů, bolest zubů a bolest v souvislosti s osteoartrózou a používá se rovněž při horečce. Za běžných podmínek použití má stanovený příznivý profil přínosů a rizik.

Přípravky s modifikovaným nebo s prodlouženým uvolňováním obsahující paracetamol, které mají působit dlouhodoběji, jsou dostupné v několika členských státech EU. Patří mezi ně přípravky s paracetamolem jako jedinou složkou, a to konkrétně tablety s řízeným uvolňováním (MR) obsahující 500 mg, 665 mg nebo 1 000 mg paracetamolu a tablety s prodlouženým uvolňováním obsahující 500 mg paracetamolu. Rovněž jsou k dispozici kombinované přípravky s prodlouženým uvolňováním, které obsahují tramadol/paracetamol 75 mg / 650 mg.

Požadované specifické přínosy MR přípravků se týkají snížení denního příjmu tablet (ze 4 na 3krát denně – dávkování pro přípravky s jedinou složkou a zjednodušený režim 2 ze 4 tablet pro kombinované přípravky) nepřevažují nad rizikem hepatální toxicity v případech předávkování.

Hlavní obavu z hlediska bezpečnosti paracetamolu představuje hepatální toxicita po podání vysokých, supra-terapeutických dávek, která může být fatální, pokud není adekvátně léčena. Paracetamol je nejčastěji hlášená toxicky požitá léčivá látka ve Spojeném království a některých dalších zemích EHP (např. ve Švédsku) a je nejčastějším léčivým přípravkem užívaným v rámci úmyslného sebepoškození. Pokud je pacientovi po předávkování poskytnuto včasné akutní lékařské ošetření, je k dispozici účinné antidotum – N-acetylcystein (NAC). Většina zemí přijala pokyny, které se opírají o nomogram stanovující, zda má být pacient léčen NAC, nebo nikoliv, a to s ohledem na koncentraci sérového paracetamolu vzhledem k počtu hodin, které uplynuly od požití do provedení krevního testu. K většině epizod hepatotoxicity dochází v důsledku opožděného zahájení péče v nemocnici.

U přípravků s MR paracetamolem bylo od udělení rozhodnutí o registraci spontánně hlášeno 319 nežádoucích příhod předávkování (OD). Z těchto 319 případů pocházejí téměř všechny (98 %) ze Švédska (67 %) a Austrálie (31 %). Většina pacientů se uzdravila nebo u nich došlo ke zlepšení, zatímco 2 pacienti potřebovali transplantaci jater. Z 319 případů bylo hlášeno 5 smrtelných případů. Bylo hlášeno sedm případů neúmyslného předávkování, ale žádný z nich nebyl smrtelný.

Na základě požadavku na národní toxikologické centrum během tohoto postupu byly zjištěny tři případy předávkování (z nichž žádný nebyl smrtelný) v souvislosti s kombinací s fixní dávkou tramadolu/paracetamolu, neboť je uváděn na trh pouze přípravek Doreta SR. Přípravek Diliban retard dosud nebyl uveden na trh EU.

Údaje publikované Švédským toxikologickým centrem popisují soubor 53 pacientů s hlášeným předávkováním MR paracetamolem 665 mg (rozsah 10–166 g). Velmi vysoká variabilita byla pozorována ve farmakokinetických (FK) profilech pacientů s otravou MR přípravky. Doba trvání absorpce a konečný poločas byly u pacientů s otravou prodlouženy, což někdy vedlo k dosažení dvou

maximálních hodnot. Pozdní přechod na standardní nomogram léčby byl pozorován v 19 % případů. Jedenáct pacientů (21 %) mělo po 24 hodinách nebo později sérové alaninaminotransferázy (ALT) nad referenčním rozmezím (ALT > 50 IU/l). Šest z nich trpělo hepatotoxicitou (ALT > 1 000 IU/l). Sedm z jedenácti pacientů s hodnotou ALT nad referenčním rozmezím bylo léčeno NAC do 8 hodin od požití, a u třech z nich došlo k rozvoji hepatotoxicity. Výbor PRAC dospěl k závěru, že doporučení ohledně léčby předávkování založená na standardních přípravcích obsahujících paracetamol, včetně použití nomogramu, jsou nedostatečná po požití toxických dávek MR přípravků. Dávka je důležitým faktorem při interpretaci údajů o otravě paracetamolem. Vědecká společnost se shodla na tom, že masivní předávkování je obtížné zvládnutelné. Neodmyslitelné FK vlastnosti těchto MR přípravků, u kterých se jedna část obsahu paracetamolu uvolní okamžitě a druhá (větší) část se uvolní se zpožděním, se liší od přípravků s okamžitým uvolňováním (IR). To se promítá do různých FK profilů rovněž při předávkování, což je podporováno dostupnými údaji včetně publikovaných případových studií. Patří sem neočekávaně prodloužená expozice paracetamolu a dosažení dvou maximálních hodnot. Tuto nepředvídatelnost nebylo možné dostatečně zmírnit modelovacími a simulačními opatřeními, které předložil držitel rozhodnutí o registraci, společnost GSK Consumer Healthcare. Kromě toho není vliv rizikových faktorů, jako jsou kombinace léků nebo základních onemocnění, na FK profil, a to zejména na zpožděné navození dvojitých maximálních hodnot, dostatečně srozumitelný, aby bylo možné předvídat ohrožení populace a lépe zvládnout případy předávkování MR léčivými přípravky obsahujícími paracetamol.

V rámci tohoto postupu se uskutečnilo *ad hoc* setkání odborné skupiny s vědeckými a klinickými odborníky v oblasti léčby otrav. Odborníci vyjádřili stejná stanoviska jako výbor PRAC ohledně komplikací při hodnocení i léčbě otravy MR paracetamolem a následné možné závažné újmy, která je způsobena nepředvídatelným profilem uvolňování MR paracetamolu a FK profilem, a obtíže při stanovování a dodržování optimálního léčebného protokolu otravy MR paracetamolem jsou spojeny s dalšími komplikacemi. Odborníci také poznamenali, že by měly být zavedeny samostatné protokoly pro léčbu předávkování IR paracetamolem a předávkování MR paracetamolem nebo neznámým přípravkem a že současné nomogramy jsou relevantní pouze pro IR přípravky obsahující paracetamol.

Kromě obav vyjádřených ve vztahu k MR přípravkům obsahujícím paracetamol jako jedinou složku dospěli odborníci k závěru, že léčba předávkování kombinovanými přípravky obsahujícími paracetamol/tramadol vyvolává další obavy. Tyto obavy vznikají na základě profilu bezpečnosti tramadolu (např. křeče, zvracení), o němž se skupina domnívala, že velmi pravděpodobně představuje další výzvy pro zvládnutí předávkování kombinovaným přípravkem s prodlouženým uvolňováním obsahujícím paracetamol a tramadol.

Během postupu doporučili všichni držitelé rozhodnutí o registraci jako součást strategie minimalizace rizik, aby v případě otravy pohotovostní zdravotní služby okamžitě kontaktovaly národní toxikologické centrum. Není však jasné, zda je takové doporučení proveditelné a zda povede k účinnému minimalizování rizika v celé EU, neboť činnosti těchto center se mezi členskými státy EU liší. Navíc všichni držitelé rozhodnutí o registraci navrhli provedení peregistrační studie bezpečnosti (PASS) s cílem shromáždit podrobné údaje o případech předávkování paracetamolem a optimalizovat způsob hodnocení předávkování. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu, že – bez ohledu na obavy týkající se proveditelnosti a účinnosti – by nedostatky těchto opatření nebyly přiměřené, zejména s ohledem na mírné přínosy těchto léčivých přípravků.

Vysoká variabilita FK profilu předávkování MR přípravkem obsahujícím paracetamol a přetrvávající nejistoty související s tím, jaký přípravek (IR nebo MR paracetamol) a jakou dávku pacient užil, vyvolávají závažné bezpečnostní obavy z hlediska léčby předávkování paracetamolem. U jednotlivého pacienta, který užil nadměrnou dávku MR, to znamená delší a složitější poskytování zdravotní péče a nejistotu, zda lze poskytnout odpovídající léčbu. Tato nejistota není s ohledem na závažnost hepatální toxicity v souvislosti s předávkováním paracetamolem pro výbor PRAC přijatelná. Protokol založený na systematické léčbě NAC by také vedl k tomu, že by byl nejméně jeden pacient zbytečně nebo nadměrně léčen

NAC, což není přiměřené a přijatelné vzhledem ke kožním nežádoucím účinkům, jako je vyrážka, svědění, zčervenání, a gastrointestinálním nežádoucím účinkům, jako je nevolnost, zvracení, souvisejícím s léčbou NAC. Všechny tyto nejistoty a zjištěné nevýhody pro pacienty, kteří se předávkovali paracetamolem, vážně zpochybňují proveditelnost a spolehlivost v doporučeních navržených držiteli rozhodnutí o registraci.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že standardní režim pro léčbu otravy paracetamolem, včetně použití nomogramu, který byl úspěšný při prevenci hepatotoxicity po předávkování IR, je nedostatečný pro zvládnutí předávkování MR přípravky obsahujícími paracetamol. Přestože bylo zjištěno, že opakované a individuální odebírání vzorků plazmy pro stanovení hladin paracetamolu a jaterních enzymů společně s individualizovaným podáváním NAC může být dostatečné, aby se zabránilo závažnému poškození jater, pokud se pacient včas dostane na lékařskou pohotovost, není v současné době vzhledem k nedostatku důkazů možné stanovit účinný a přiměřený protokol předávkování pro takové předávkování.

Dále je zpochybněna proveditelnost stanovení a zavádění účinných opatření v členských státech EU z důvodu složitosti řízení dvou specifických protokolů, důkladného sledování (odběr vyššího počtu krevních vzorků) a složitosti z důvodu nejistoty ohledně užitého přípravku, která poškozuje pacienta s ohledem na riziko použití neúčinného protokolu, a bezpečnostním obavám souvisejícím se zbytečným podáním NAC.

Bez ohledu na proveditelnost revidovaného protokolu předávkování není pro výbor PRAC přijatelné vystavit pacienty takovému revidovanému protokolu bez dostatečných důkazů o jeho účinnosti. V tomto ohledu nebyl schválen návrh držitelů rozhodnutí o registraci získat další zkušenosti s tímto navrhovaným revidovaným protokolem prostřednictvím peregistrační studie bezpečnosti.

Všichni držitelé rozhodnutí o registraci navrhli další opatření, která by dále minimalizovala rizika spojená s předávkováním MR přípravkem, např. aktualizovaná příbalová informace, komunikace s HCP (DHPC, vzdělávací materiály), výdej na lékařský předpis, omezení přístupu pacientů k balením v lahvičkách a blistrům velké velikosti. Tato opatření k minimalizaci rizik určená ke snížení rizika jaterního poškození po předávkování MR přípravkem obsahujícím paracetamol nebo kombinaci paracetamolu a tramadolu nebyla výborem PRAC považována za dostatečně účinná a spolehlivá, zejména pokud jde o úmyslné předávkování. Ve skutečnosti je přípravek v dotčených členských státech EU kromě Portugalska vydáván pouze na lékařský předpis – toto opatření by mělo účinek omezený na PT a nebude dále minimalizovat riziko v jiných členských státech EU. Omezení velikosti balení bez jakéhokoliv vlivu na účinek by dostatečně neomezovalo přístup k těmto léčivým přípravkům a není pravděpodobné, že by zabránilo předávkování, a to zejména úmyslnému předávkování. Opatření ke zvýšení povědomí o riziku předávkování (vzdělávací materiál, informace o přípravku, označení na obalu, DHPC) nebyla považována za účinná z hlediska prevence předávkování, zejména pokud je záměrné, protože informace pro pacienty a zdravotnické pracovníky jsou již rozsáhlé.

Závěrem, komplexní FK profil po předávkování MR léčivými přípravky obsahujícími paracetamol a skutečnost, že standardní léčebný protokol pro otravu paracetamolem je pro tyto přípravky nedostatečný a závažné riziko hepatotoxicity související s předávkováním paracetamolem představuje na úrovni Unie závažné riziko pro veřejné zdraví.

Absence účinných opatření k dostatečné prevenci předávkování a nejistoty ohledně proveditelnosti a účinnosti upravených léčebných protokolů pro předávkování MR v EU a nevýhody, které by pacientům způsobily, představují závažné obavy. Nemá se za to, že tato obava ohledně bezpečnosti ze závažného a potenciálně smrtelného poškození jater v případě předávkování MR přípravky obsahujícími paracetamol je dostatečně minimalizována efektivními opatřeními k minimalizaci rizik, která by tomuto riziku předcházela a která by vedla k jeho zvládnutí, jestliže k němu již dojde. Navrhované minimalizace rizik držiteli rozhodnutí o registraci nejsou podle výboru PRAC považovány za

proveditelné, účinné a přiměřené. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem nejsou zjištěné obavy ohledně bezpečnosti v rámci léčby ve schválených indikacích převáženy přínosy těchto přípravků.

V důsledku toho se výbor PRAC domnívá, že poměr přínosů a rizik u přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol není nadále příznivý.

Postup přezkoumání

Po přijetí doporučení výboru PRAC v září 2017 požádali dva držitelé rozhodnutí o registraci (GSKCH a KRKA d.d., Novo mesto) o opětovné přezkoumání doporučení a předložili podrobné důvody pro přezkoumání. Bylo svoláno druhé setkání odborné skupiny.

Diskuse výboru PRAC týkající se podrobných důvodů pro opětovné přezkoumání

A. Paracetamol tablety s řízeným uvolňováním

Po zvážení podrobných důvodů předložených držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC potvrdil své předchozí stanovisko, že důkazy o klinické výhodě monokomponentního MR paracetamolu u chronické bolesti jsou velmi slabé. Důkazy o účinnosti u akutní bolesti jsou silnější, ale klinická potřeba přípravku s řízeným uvolňováním je méně důležitá a uváděné přínosy léčivého přípravku nejsou pro tyto klinické podmínky podstatné. Na základě dostupných údajů výbor PRAC v rámci schválených indikací neidentifikoval žádný významný klinický přínos, který by byl specifický pouze pro MR přípravek.

S ohledem na důvody předložené držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC během fáze opětovného přezkoumání diskutoval o dostupných klinických studiích. Výbor PRAC uznal omezení stávajících studií, neboť nebyly navrženy tak, aby srovnávaly vliv dávky oproti přípravku na nepředvídatelnou FK nebo na výsledek. Dostupné údaje ukazují, že pacienti s vysokým rizikem hepatotoxicity jsou pacienti s vysokými počátečními koncentracemi paracetamolu. Převážná většina závažných případů hlášených v souvislosti s MR přípravkem obsahujícím paracetamol se vyskytla při předávkování s více než 30 g paracetamolu (Marksem a kol., 2017 považováno za masivní předávkování). Data ze studie autora Chiew a kolegů (2017) naznačují, že míra hepatotoxicity klesá, pokud je pacientům podáváno buď aktivní uhlí, nebo zvýšená dávka NAC. Autoři také hovoří o zanedbatelném riziku mírného zvýšení dávky NAC u pacientů s vysokým poměrem paracetamolu.

Rumack-Matthewův nomogram byl vyvinut pro jednorázové předávkování s přesným časem požití a nemůže přesně posoudit riziko po opakovaných předávkováních, akutním předávkování přípravkem s prodlouženým uvolňováním, nebo pokud je doba požití neznámá nebo je pacient ošetřen za více než 24 hodin. Byla popsána opožděná absorpce nebo dvě maximální hodnoty pozorované jak u IR, tak MR přípravku obsahujícího paracetamol, a to v závislosti na požití dávce. Nedostatky Rumack-Matthewa nomogramu byly již identifikovány, což vedlo k formulaci různých léčebných protokolů v případě společného požití jiných přípravků (zejména těch, které ovlivňují motilitu žaludku) nebo v případech, kdy nelze získat informace od pacientů (např. doba požití není známa).

Navíc publikace popisující případy předávkování paracetamolem s řízeným uvolňováním z Austrálie, jako případy autora Graudins a kolegů (2010, 2014), byly vyhodnoceny jako zkušenosti s léčebným protokolem s NAC a podporující informace o FK paracetamolu v případech předávkování MR přípravkem.

Výbor PRAC uznal potřebu lepší charakterizace rizika (souvislosti s dávkou, koncentracemi a toxicitou), stejně jako potřebu řešit nejistoty týkající se manipulace s pacienty s předávkováním MR přípravky obsahujícími paracetamol (např. vhodná prahová hodnota pro zahájení podávání NAC, dávka a trvání léčby NAC, stejně jako optimální počet koncentrací paracetamolu, které je třeba stanovit). V tomto smyslu byl během druhého setkání odborné skupiny vyjádřen názor, že model v současné době

navržený držitelem rozhodnutí o registraci není dostatečný z důvodu omezené velikosti vzorku a dalších metodických problémů. S ohledem na řešení nejistot při léčbě případů předávkování MR přípravkem obsahujícím paracetamol by byl nutný mechanický model, který bere v úvahu další relevantní parametry (např. rozpustnost paracetamolu, kinetiku toxického metabolitu (NAPQUI) a NAC podávaného jako antidotum). Výbor PRAC se proto domnívá, že vzhledem k velikosti vzorku potřebného k tomu, aby měl model dostatečnou sílu k řešení současných nejistot, by nebylo možné tento mechanický model vyvinout v přiměřeném časovém rámci a pacienti by byli nadále vystaveni riziku předávkování MR paracetamolem.

Je známo, že míra předávkování není ve všech členských státech EU stejná v závislosti na různých faktorech (např. právní stav, způsob užívání léčivých přípravků proti bolesti). Pokyny pro léčbu předávkování se v jednotlivých členských státech liší rovněž v závislosti na systémech zdravotní péče. Dostupné údaje jasně naznačují, že léčba NAC by neměla být přerušena dříve, než byla stanovena další koncentrace paracetamolu a hodnota ALT. V případech, kdy není známa požitá dávka nebo není znám čas požití, nebo byly užity různé látky, je léčba NAC obvykle zahájena ihned.

V literatuře jen málo studií zkoumá, zda jsou dodržovány pokyny pro léčbu, přičemž tyto pokyny se většinou týkají IR přípravků a používají se hlavně v Austrálii. Nicméně studie autora Carroll a kolegů (2015), která zkoumala vliv změny pokynů pro léčbu předávkování ve Spojeném království, ukázala, že určitá část pacientů je již v jednotlivých případech léčena nezávisle na stávajících pokynech pro léčebné postupy pro Spojené království.

Během opětovného přezkoumání bylo provedeno srovnání účinnosti upraveného léčebného protokolu se zavedeným standardním léčebným protokolem používaným pro léčbu předávkování IR paracetamolem z hlediska prevence hepatotoxicity související s paracetamolem. Měření účinnosti modifikovaného modelu nebo nových pokynů pro léčbu předávkování MR paracetamolem bylo projednáno druhou *ad hoc* odbornou skupinou, nicméně velikost vzorku (100 pacientů) nebyla považována za dostatečnou. Výbor PRAC souhlasil s názory *ad hoc* odborných skupin.

Přestože by bylo možné provést úpravu stávajících pokynů pro léčbu předávkování, výbor PRAC usoudil, že vývoj společného protokolu by vedl k nadměrné expozici NAC u některých pacientů a k následným rizikům souvisejícím s použitím NAC (např. přecitlivělost včetně anafylaktického šoku).

V rámci své strategie minimalizace rizik držitel rozhodnutí o registraci doporučil, aby v případě otravy pohotovostní zdravotnické služby okamžitě kontaktovaly národní toxikologické centrum. Nicméně proveditelnost tohoto doporučení byla zpochybněna a výbor PRAC se domníval, že nepovede k účinné minimalizaci rizika v celé EU, neboť činnosti těchto center se mezi členskými státy EU liší.

Držitel rozhodnutí o registraci navíc navrhl provést peregistrační studii bezpečnosti (PASS) s cílem shromáždit podrobnosti o případech předávkování MR paracetamolem a optimalizovat léčbu předávkování.

Výbor PRAC rovněž usoudil, že výše uvedené návrhy by měly spornou proveditelnost a účinnost a účinně by neřešily riziko hepatotoxicity po úmyslném nebo náhodném předávkování. Výbor PRAC zvažoval další opatření k minimalizaci rizik navržená v rámci postupu opětovného přezkoumání (např. školní programy, omezení typu a velikosti balení, vzdělávací materiály a přímá komunikace s HCP), ale dospěl k závěru, že by nebyly dostatečné ani vhodné pro adekvátní minimalizaci rizika záměrného a neúmyslného předávkování a následného rizika hepatotoxicity.

B. Tramadol/paracetamol tablety s prodlouženým uvolňováním

Držitel rozhodnutí o registraci předložil přehled literatury, aby odůvodnil klinický přínos MR kombinace tramadolu/paracetamolu v léčbě bolesti. MR tablety obsahující tramadol/paracetamol jsou indikovány

k léčbě středně závažných a závažných bolestivých stavů. Z přehledu literatury byly nejdůležitější dvě publikace, kde Lasko a kolegové (2012) zkoumali účinnost MR přípravku obsahujícího tramadol/paracetamol u akutní bolesti dolní části zad, zatímco Lee a kolegové (2013) u chronické bolesti dolní části zad. Výbor PRAC uznal, že MR přípravek může poskytnout dostatečnou kontrolu bolesti a menší počet dávek snižuje možnost chyb při léčení a zlepšuje dodržování léčby ze strany pacientů. Vzhledem k riziku souvisejícímu s těmito přípravky však výbor PRAC nemohl identifikovat indikaci se značným klinickým přínosem, která by byla specifická pouze pro MR přípravek obsahující tramadol/paracetamol.

Na *ad hoc* setkání skupiny odborníků, která byla svolána během opětovného přezkoumání, odborníci dospěli k závěru, že jediné skupiny pacientů, které by mohly mít prospěch z kombinovaného MR přípravku obsahujícího tramadol/paracetamol, jsou osoby trpící chronickou bolestí a poruchami spánku v důsledku bolesti. Na druhou stranu se odborníci rovněž domnívali, že v tomto klinickém prostředí u této populace nebo jiné skupiny pacientů neexistují dostatečné důkazy na podporu přidané hodnoty MR přípravku obsahujícího tramadol/paracetamol v porovnání s jinými léčebnými postupy. Výbor PRAC souhlasil s názory odborníků.

Vzhledem k rozdílu v závažnosti stavů existuje možnost rozdílu v riziku sebevraždy mezi těmito dvěma populacemi pacientů, kteří užívají tuto kombinaci s fixní dávkou tramadolu, oproti MR paracetamolu jako jednosložkovému přípravku. Rovněž je třeba vzít v úvahu, že by mohla existovat podskupina osob zneužívajících tramadol, u nichž je riziko sebevraždy odlišné. Kvůli přítomnosti opioidních složek existuje také riziko neúmyslného předávkování. Bylo také zjištěno, že FDA rozpoznala nebezpečí kombinace předepisování kombinace paracetamolu a opiátů a v lednu 2014 zavedla fixní množství paracetamolu schválené pro jednotkovou dávku kombinace.

Držitel rozhodnutí o registraci odkazoval na omezený počet předávkování hlášených v souvislosti s kombinací s fixní dávkou. Tato skutečnost však musí být uvedena z pohledu omezené expozice.

Výbor PRAC dále potvrdil, že navzdory rozdílu v cílové populaci a klinických podmínkách může MR kombinace s fixní dávkou paracetamolu/tramadolu vést k předávkování, které je závažné s ohledem na riziko hepatotoxicity paracetamolu a toxicity tramadolu (např. účinky na CNS včetně vysokého rizika záchvatů a selhání ledvin). Tato předávkování jsou ještě více nepředvídatelná a komplexnější, než je léčba samotným MR paracetamolem vzhledem ke kombinaci s tramadolem.

Výbor PRAC souhlasil s výsledkem setkání *ad hoc* skupiny odborníků, která byla svolána během opětovného přezkoumání, kdy odborníci dospěli k závěru, že není možné extrapolovat FK model vyvinutý pro paracetamol jako jediné složky na kombinaci paracetamolu/tramadolu. Pro řešení nejistot při léčbě kombinovaného předávkování by byl nezbytný samostatný model pro kombinaci založený na vhodných údajích.

Výbor PRAC posoudil další opatření k minimalizaci rizik navržená držitelem rozhodnutí o registraci zaměřená na řešení rizik spojených s předávkováním kombinací, jako je aktualizace informací o přípravku tak, aby zahrnovaly důraznější upozornění týkající se rizikových pacientů a souběžného užívání s jinými přípravky obsahujícími paracetamol, DHPC a omezení dostupnosti určitého typu balení (tj. lahviček) a omezení dostupných velikostí balení (max. 48 tablet). U dětí mladších 12 let nebyly hlášeny případy předávkování a výbor PRAC poznamenal, že riziko neúmyslného předávkování přípravkem Doreta SR je v této populaci pacientů minimální kvůli např. omezenému používání u dětí a balení chráněnému před dětmi. Celkově nebyla navržená opatření považována za dostatečná ani vhodná k adekvátní minimalizaci rizika úmyslného a neúmyslného předávkování. Pokud jde o malé velikosti balení, přestože by se mohlo jednat o účinné opatření k omezení dostupnosti, nebylo by vhodné pro léčivé přípravky, které jsou důležité především u chronické bolesti.

Závěry ohledně poměru přínosů a rizik v návaznosti na postup opětovného přezkoumání

Po přezkoumání všech předložených údajů týkajících se MR přípravků obsahujících paracetamol a MR přípravků obsahujících paracetamol/tramadol, a to zejména rizika úmyslného a náhodného předávkování souvisejícího s jejich používáním, se výbor PRAC domníval, že závažné riziko hepatotoxicity spojené s předávkováním, komplexní FK profil těchto přípravků po předávkování, který způsobuje, že standardní protokol pro léčbu otravy paracetamolem je nedostatečný, představují závažné riziko pro veřejné zdraví na úrovni Unie. Argumenty předložené držiteli rozhodnutí o registraci a názory vyjádřené odborníky během fáze opětovného přezkoumání nezmírnily žádné obavy výboru PRAC ohledně komplexní FK pozorované při předávkování a možnosti jejich řešení

Výbor PRAC potvrdil své stanovisko, že pro lepší charakterizaci rizik a řešení nejistot týkajících se léčby předávkování je zapotřebí větší velikosti vzorku, aby byl model dostatečně silný, a že takový mechanický model by nemohl být vyvinut v přiměřeném časovém rámci.

Během fáze opětovného přezkoumání výbor PRAC posoudil navrhovaná opatření k minimalizaci rizik a dospěl k závěru, že existují nejasnosti ohledně jejich proveditelnosti a účinnosti, zejména pokud jde o upravené léčebné protokoly pro předávkování MR v celé EU a potenciální újmu pro pacienty, kteří by byli zbytečně vystaveni nadměrnému NAC.

Má se za to, že závažné a potenciálně smrtelné poškození jater v případě předávkování MR přípravkem obsahujícím paracetamol a MR přípravky obsahujícími paracetamol/tramadol nelze dostatečně minimalizovat pomocí účinných opatření k minimalizaci rizik, která by tomuto riziku předcházela a která by vedla k jeho zvládnutí, jestliže k němu již dojde. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se má za to, že toto riziko není převáženo jejich přínosy ve schválených indikacích.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem, včetně konzultací s druhou *ad hoc* skupinou odborníků a argumentace předložené držiteli rozhodnutí o registraci v podrobných důvodech a ústních vysvětleních, dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol a paracetamol/tramadol již není příznivý, a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci těchto přípravků.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k těmto důvodům:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky s řízeným uvolňováním obsahující paracetamol.
- Výbor PRAC poznamenal, že účinnost MR paracetamolu jako jediné složky nebo v kombinaci s tramadolem byla zdokumentována u reprezentativních modelů akutní a chronické bolesti a že přínosy paracetamolu a tramadolu jsou obecně dobře stanoveny. Výbor PRAC zohlednil uváděné specifické přínosy MR přípravků související se snížením denního příjmu tablet ze 4 na 3krát denně pro jednotlivé složky a zjednodušený režim 2 ze 4 tablet pro kombinované přípravky.
- Výbor PRAC přezkoumal všechny předložené dostupné údaje o předávkování MR přípravky obsahujícími paracetamol, včetně úmyslného a náhodného předávkování. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi, které držitelé rozhodnutí o registraci předložili písemně a během ústních vysvětlení, důvody pro přezkoumání předložené oběma dotčenými držiteli rozhodnutí o registraci a rovněž doporučení obou skupin odborníků v oblasti léčby otravy, bolesti a farmakokinetiky, publikované studie a spontánní hlášení předávkování. Výbor PRAC rovněž zvažoval obecné řízení rizik předávkování paracetamolem, a to jak v EU, tak v celosvětovém měřítku.
- Výbor PRAC považoval vysoce proměnlivý FK profil předávkování MR přípravky obsahujícími paracetamol a nejistoty související s tím, jaké množství a jaký přípravek pacient požil, za skutečnost zvyšující výzvy z hlediska účinné minimalizace rizika toxicity paracetamolu.
- Výbor PRAC také poznamenal, že kromě nejistot ohledně toho, jak minimalizovat riziko toxicity paracetamolu, byl za další výzvu pro minimalizaci rizik toxicity považován bezpečnostní profil tramadolu (např. účinky na CNS, vysoké riziko záchvatů a selhání ledvin) po předávkování kombinovaným přípravkem s prodlouženým uvolňováním obsahujícím paracetamol a tramadol.
- Výbor PRAC rovněž zvážil navrhovaná opatření k minimalizaci rizik ke snížení rizika předávkování prostřednictvím vzdělávání, komunikace a omezení dostupnosti a dospěl k závěru, že tato opatření by nebyla dostatečná k minimalizaci rizika úmyslného a náhodného předávkování na přijatelnou úroveň. Mimoto opatření k minimalizaci rizik zaměřená na snížení rizika poškození jater po předávkování MR přípravkem obsahujícím paracetamol nebo kombinací paracetamolu a tramadolu nebyla považována za dostatečně účinná a spolehlivá.
- Výbor dospěl k závěru, že vzhledem k dostupným údajům, včetně podrobných důvodů předložených držiteli rozhodnutí o registraci během fáze opětovného přezkoumání, nebylo možné riziko závažného poškození jater po předávkování MR přípravky obsahujícími paracetamol přiměřeně minimalizovat tak, aby toto riziko mohlo být vyváženo přínosy těchto přípravků při léčbě bolesti a horečky.

Vzhledem k výše uvedenému dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik u přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol již není příznivý, a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci těchto přípravků.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci výbor PRAC doporučil, aby držitelé rozhodnutí o registraci předložili důkazy o přiměřených, proveditelných a účinných opatřeních s cílem minimalizovat riziko poškození jater po úmyslném nebo náhodném předávkování přípravky s řízeným uvolňováním obsahujícími paracetamol.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Skupina CMDh zvážila dokumentaci předloženou jedním držitelem rozhodnutí o registraci (KRKA d.d., Novo mesto) na podporu svého přípravku a dospěla k závěru, že nemá vliv na závěry výboru PRAC.

Celkový závěr

Skupina CMDh se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravků s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol není příznivý.

Skupina CMDh proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravky s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním obsahující paracetamol.

Před zrušením pozastavení rozhodnutí o registraci přípravků s řízeným a prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol musí držitelé rozhodnutí o registraci poskytnout důkazy na podporu přiměřených, proveditelných a účinných opatření k předcházení riziku předávkování a minimalizaci rizika poškození jater po úmyslném nebo náhodném předávkování přípravky s řízeným uvolňováním obsahujícími paracetamol.