

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Den 30. juni 2016 indledte Sverige en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte problemstilling, hvad angår benefit/risk-forholdet for lægemidler med modificeret eller forsinket udløsning af paracetamol, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse lægemidler bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 30. november 2017 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Paracetamol er et af de mest anvendte stoffer verden over. Dets anvendelse som feber- og smertestillende middel har været fremherskende siden 1955. Paracetamol anvendes ved forskellige smertetyper som f.eks. hovedpine, migræne, menstruationssmerter, ondt i halsen, smerter i bevægeapparatet, smerter efter tandkirurgi/tandudtrækning, tandpine og smerter ved osteoarthritis samt mod feber. Under normale anvendelsesbetingelser har det et velkendt positivt benefit/risk-forhold.

Lægemidler med modificeret eller forsinket udløsning af paracetamol, der er beregnet på længere virkning, fås i adskillige EU-medlemsstater. Det omfatter lægemidler med paracetamol som eneste stof, nemlig tabletter med modificeret udløsning indeholdende 500 mg, 665 mg eller 1 000 mg paracetamol og depottabletter indeholdende 500 mg paracetamol. Der findes derudover kombinationsprodukter i depotformulering, som indeholder 75 mg/650 mg tramadol/paracetamol.

Den påberåbte specifikke fordel ved formuleringer med modificeret udløsning, dvs. en reduktion af det daglige tabletindtag (fra 4 til 3 gange om dagen for enkeltstofprodukter og fra 4 til 2 tabletter for kombinationsprodukter), opvejer ikke risikoen for levertoksicitet i tilfælde af overdosering.

De væsentligste sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved paracetamol er levertoksicitet efter indtagelse af høje, supraterapeutiske doser, der kan være dødelige, medmindre relevant behandling bliver iværksat. Paracetamol er det hyppigst indberettede lægemiddel i forhold til toksisk indtagelse i Storbritannien og en række andre EØS-lande (herunder Sverige), og det er det hyppigst anvendte stof ved tilsigtet selvskade. Hvis en patient kommer til akutmodtagelsen i tide efter en overdosis, findes der en effektiv modgift (N-acetylcystein (NAC)). De fleste lande har vedtaget retningslinjer, der bygger på et nomogram, som fastlægger, om patienten bør behandles med NAC eller ej, idet serumkoncentrationen af paracetamol sættes i forhold til antallet af timer mellem indtagelse og blodprøvetagningen. De fleste tilfælde af levertoksicitet sker som følge af for sent fremmøde på hospital.

Der er siden udstedelsen af markedsføringstilladelse identificeret 319 spontane bivirkningsrapporter vedrørende overdosering af paracetamol-tabletter med modificeret udløsning. Blandt disse 319 tilfælde er næsten alle (98 %) fra henholdsvis Sverige (67 %) og Australien (31 %). Flertallet af patienterne kom sig helt eller fik det bedre, og 2 patienter havde behov for levertransplantation. Der var 5 dødsfald blandt de 319 tilfælde. 7 tilfælde blev indberettet som utilsigtede, men ingen af disse var dødelige.

Der er identificeret 3 tilfælde af overdosering (ingen af dem var dødelige) med relation til fastdosiskombinationer af tramadol/paracetamol-produkter efter en forespørgsel hos de nationale giftinformationscentre i forbindelse med denne procedure, idet kun Doreta SR er markedsført. Diliban retard er endnu ikke markedsført i EU.

I henhold til data fra det svenske giftinformationscenter er der rapporteret om overdosering af paracetamol 665 mg med modificeret udløsning hos 53 patienter (interval på 10-166 g). Der er set en meget høj variabilitet i de farmakokinetiske profiler hos patienter, der er forgiftet med formuleringer med modificeret udløsning. Både absorptionsvarigheden og den terminale halveringstid var forlænget hos de forgiftede patienter og resulterede nogle gange i dobbeltpeaks. Der blev observeret en sen krydsning i nomogrammet for standardbehandling i 19 % af tilfældene. 11 patienter (21 %) havde et serum-ALAT-niveau (alaninaminotransferase) over referenceintervallet (ALAT > 50 IE/l) efter 24 timer eller senere. Blandt disse udviklede 6 patienter levertoksicitet (ALAT > 1 000 IE/l). 7 af de 11 patienter med et ALAT-niveau over referenceintervallet blev behandlet med NAC inden for 8 timer efter indtagelse, og 3 af disse udviklede levertoksicitet. PRAC konkluderede, at de behandlingsanbefalinger ved overdosering af paracetamol i standardformulering, herunder anvendelse af nomogrammet, er utilstrækkelige efter indtagelse af toksiske doser af formuleringer med modificeret udløsning. Dosis er en vigtig faktor, når man skal fortolke data vedrørende paracetamol-forgiftning. Det er anerkendt i videnskabelige kredse, at det er særligt udfordrende at håndtere store overdoser. Formuleringerne med modificeret udløsning, hvor én del af paracetamolen udløses med det samme og en anden (større) del senere, har andre iboende farmakokinetiske egenskaber end formuleringerne med øjeblikkelig udløsning. Det betyder, at der også er forskellige farmakokinetiske profiler ved overdosering, hvilket understøttes af tilgængelige data, herunder offentliggjorte case-serier. Det omfatter uventet forlænget eksponering for paracetamol og dobbeltpeaks. Der var ikke taget tilstrækkeligt højde for denne utilregnelighed i de modellerings- og simuleringsdata, som indehaveren af markedsføringstilladelsen, GSK Consumer Healthcare, indsendte. Desuden er den indvirkning, som risikofaktorer (som f.eks. samtidigt anvendte lægemidler eller underliggende sygdomme) har på den farmakokinetiske profil, navnlig forekomst af forsinkede peaks og dobbeltpeaks, ikke tilstrækkeligt forstået til at forudsige, hvilke populationer der er i fare, og forbedre behandlingen af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning.

I forbindelse med denne procedure er der afholdt et møde i en ad hoc-ekspertgruppe med deltagelse af videnskabelige og kliniske eksperter i behandling af forgiftning. Eksperterne var af samme holdning som PRAC i forhold til komplikationerne, både hvad angår vurdering og behandling af forgiftning med paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning, og den efterfølgende relaterede risiko for svær skade, og det skyldes den utilregnelige udløsningsprofil for paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning, den farmakokinetiske profil og vanskelighederne med at fastslå og gennemføre en optimal behandlingsprotokol, idet forgiftning med paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning er forbundet med yderligere komplikationer. Eksperterne bemærkede også, at det er nødvendigt med separate protokoller for behandling af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med øjeblikkelig udløsning og af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning eller ukendte formuleringer, og at de gældende nomogrammer kun er relevante for paracetamol-formuleringer med øjeblikkelig udløsning.

Ud over de betænkeligheder, der gives udtryk for i relation til lægemidler med modificeret udløsning af paracetamol som enkeltstof, fandt eksperterne, at behandlingen af overdosering af paracetamol/tramadol-kombinationsprodukter giver anledning til yderligere bekymring. Det skyldes tramadols sikkerhedsprofil (f.eks. kramper og opkastning), som ifølge ekspertgruppen højst sandsynligt udgør en yderligere udfordring for håndtering af en overdosis af et kombinationsprodukt med forsinket udløsning af paracetamol/tramadol.

I forbindelse med proceduren har alle indehavere af markedsføringstilladelse som led i risikominimeringsstrategien anbefalet, at akutberedskabet i tilfælde af overdosering øjeblikkeligt kontakter det nationale giftinformationscenter. Det er imidlertid ikke klart, om en sådan anbefaling kan gennemføres, og om den vil medføre en effektiv risikominimering i hele EU, da disse giftinformationscentre drives forskelligt i EU's medlemsstater. Derudover foreslog alle indehavere af

markedsføringstilladelse, at der gennemføres en PASS-undersøgelse (sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring) med henblik på indsamling af oplysninger om tilfælde af overdosering af paracetamol og optimering af behandlingen af overdosering. Uanset betænelighederne vedrørende gennemførligheden og effekten vurderede PRAC også, at problemerne ved sådanne foranstaltninger ikke vil være forholdsmæssige, navnlig i betragtning af de beskedne fordele ved disse lægemidler.

Den høje variabilitet i den farmakokinetiske profil for en overdosis af et paracetamolholdigt lægemiddel med modificeret udløsning, den fortsatte usikkerhed vedrørende formuleringen (øjeblikkelig eller modificeret udløsning af paracetamol) og den indtagne dosis medfører en alvorlig sikkerhedsmæssig betænelighed ved behandling af paracetamol-overdoser. For den enkelte patient, der har taget en overdosis af et lægemiddel med modificeret udløsning, betyder dette et længere og mere komplekst møde med sundhedsvæsnet og usikkerhed om, hvorvidt der kan ydes en hensigtsmæssig behandling. PRAC finder ikke denne usikkerhed acceptabel i lyset af sværhedsgraden af levertoksicitet forbundet med paracetamol-overdosering. En protokol baseret på systematisk behandling med NAC vil også medføre, at en række patienter ville blive unødvendigt behandlet eller overbehandlet med NAC, hvilket ikke er rimeligt og acceptabelt i betragtning af de kutane bivirkninger som f.eks. udslæt, kløe, rødmen af huden og gastrointestinale reaktioner som kvalme og opkastning, der er forbundet med NAC-behandling. Disse usikkerheder og de identificerede ulemper for patienter, der har taget en paracetamol-overdosis, sætter et alvorligt spørgsmålstegn ved gennemførligheden og pålideligheden af de anbefalinger, som indehaverne af markedsføringstilladelse foreslår.

PRAC konkluderede, at standardbehandlingen af paracetamol-forgiftning, herunder anvendelse af nomogrammet, der har været vellykket ved forebyggelse af levertoksicitet efter overdoser af formuleringer med øjeblikkelig udløsning, ikke er hensigtsmæssig til behandling af en overdosis af et paracetamolholdigt lægemiddel med modificeret udløsning. Selvom det blev anerkendt, at gentagen og patientspecifik plasmablodprøvetagning til bestemmelse af paracetamol-niveauer og leverenzymmer sammen med skræddersyet NAC-behandling kunne være tilstrækkeligt til at undgå alvorlig leverskade, hvis patienten møder på skadestuen i tide, er det i øjeblikket ikke muligt at fastsætte en effektiv og rimelig overdoseringsprotokol for en sådan overdosis på grund af manglende evidens.

Desuden sættes der spørgsmålstegn ved, hvorvidt det er muligt at fastlægge og implementere effektive foranstaltninger i de forskellige EU-medlemsstater, da det er komplekst at skulle håndtere to specifikke protokoller, da der kræves tæt monitorering (øget blodprøvetagning), og da det er komplekst at skulle håndtere usikkerheden om, i hvor høj grad den indtagne formulering er skadelig for patienten, jf. risikoen ved ikke at bruge en effektiv protokol og den sikkerhedsmæssige betænelighed ved nødvendig administration af NAC.

Uanset gennemførligheden af en revideret overdoseringsprotokol finder PRAC det ikke acceptabelt at eksponere patienterne for en sådan revideret protokol uden tilstrækkelig evidens for dens virkning. I den forbindelse støttede udvalget ikke forslaget fra indehaverne af markedsføringstilladelse om at høste yderligere erfaring vedrørende den foreslåede ændring af protokollen gennem en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring.

Alle indehaverne af markedsføringstilladelse foreslog ekstra foranstaltninger, der yderligere kunne minimere risiciene forbundet med en overdosis af et lægemiddel med modificeret udløsning, f.eks. opdatering af indlægssedlen, brev til sundhedspersoner (DHCP-brev, informationsmateriale), ordineringsstatus og begrænsning af patienternes adgang til pilleglas og store blisterpakninger. PRAC vurderede ikke, at disse risikominimerende foranstaltninger, der var beregnet til at mindske risikoen for leverskade efter en overdosis af en paracetamol-formulering med modificeret udløsning eller med en kombination af paracetamol og tramadol, var tilstrækkeligt effektive og pålidelige, navnlig ikke hvad angår tilsigtet overdosering. Da produktet allerede er receptpligtigt i de berørte EU-medlemsstater, bortset fra Portugal, vil denne foranstaltning kun have effekt i Portugal og vil ikke

minimere risikoen yderligere i andre EU-medlemsstater. Begrænsning af pakningsstørrelsen vil ikke i tilstrækkelig grad begrænse adgangen til disse lægemidler og vil sandsynligvis ikke forebygge overdosering, navnlig ikke tilsigtet overdosering. Foranstaltningerne til øgning af bevidstheden om risikoen for overdosering (informationsmateriale, produktinformation, mærkning, brev til sundhedspersoner) vurderes ikke at være effektive til at forebygge overdosering, navnlig ikke tilsigtet overdosering, idet informationen til patienterne og sundhedspersonerne allerede er omfattende.

Det må konkluderes, at den komplekse farmakokinetiske profil efter en overdosis af et paracetamolholdigt lægemiddel med modificeret udløsning og det faktum, at protokollen for standardbehandling af paracetamol-forgiftning ikke er hensigtsmæssig for denne formulering, samt den alvorlige risiko for levertoksicitet ved overdosering af paracetamol udgør en alvorlig risiko for den offentlige sundhed på EU-niveau.

Manglen på effektive foranstaltninger til effektivt at forebygge overdosering og usikkerheden omkring gennemførligheden og virkningen af reviderede behandlingsprotokoller for overdosering af lægemidler med modificeret udløsning i hele EU og de ulemper, som de ville medføre for patienterne, er alvorlige betænkeligheder. PRAC finder ikke, at den sikkerhedsmæssige betænkelighed vedrørende alvorlig og potentielt dødelig leverskade i tilfælde af overdosering af paracetamol-formuleringer med modificeret udløsning minimeres tilstrækkeligt gennem risikominimerende foranstaltninger til forebyggelse og håndtering af denne risiko. PRAC vurderer, at de risikominimerende foranstaltninger, som indehaverne af markedsføringstilladelse har foreslået, ikke er gennemførlige, effektive og proportionelle. I lyset af ovennævnte opvejes den identificerede sikkerhedsmæssige betænkelighed ikke af fordelene ved disse lægemidler ved behandling i de godkendte indikationer.

PRAC vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning ikke længere er positivt.

## **Revurderingsprocedure**

Efter vedtagelsen af PRAC's anbefaling i september 2017 har to indehavere af markedsføringstilladelse (GSKCH og KRKA d.d., Novo Mesto) anmodet om en revurdering af anbefalingen og indsendt detaljerede begrundelser for revurderingen. Der blev indkaldt til et nyt møde i ekspertgruppen.

### **PRAC's drøftelse af de detaljerede begrundelser for revurdering**

#### **A. Paracetamol-tabletter med modificeret udløsning**

Efter at have overvejet de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt, bekræftede PRAC sin oprindelige udtalelse om, at evidensen for en klinisk fordel ved enkeltstofs-paracetamol med modificeret udløsning til behandling af kroniske smerter er meget svag. Evidensen for virkning ved akut smerte er mere solid, men det kliniske behov for en formulering med modificeret udløsning er mindre omfattende, og de påberåbte fordele ved lægemidlerne er mindre væsentlige i denne kliniske sammenhæng. PRAC kunne på grundlag af de tilgængelige data ikke identificere nogen væsentlig klinisk fordel, der kun kunne relateres til formuleringen med modificeret udløsning, i de godkendte indikationer.

Under revurderingen drøftede PRAC de tilgængelige kliniske undersøgelser på baggrund af de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde indsendt. PRAC anerkendte begrænsningerne i de eksisterende undersøgelser, som ikke var designet til at sammenligne betydningen af dosis over for formulering på uforudsigelige farmakokinetiske forhold eller udfald. De tilgængelige data indikerer, at de patienter, der skønnes at have høj risiko for levertoksicitet, er patienter, der har høje initiale koncentrationer af paracetamol. Langt størstedelen af de alvorlige tilfælde, der er indberettet for paracetamol med modificeret udløsning, er sket ved

overdosering med mere end 30 g paracetamol (som anses for at være en stor overdosis, jf. Marks *et al.*, 2017). Data fra Chiew *et al.* (2017) indikerer, at forekomsten af levertoksicitet falder, når patienterne får enten aktivt kul eller en øget dosis NAC. Forfatterne mener også, at der er en ubetydelig risiko ved beskedne stigninger i NAC-dosen hos dem, der har en høj paracetamol-koncentration.

Rumack-Matthew-nomogrammet blev udviklet til enkeltstående overdosering, hvor det præcise tidspunkt for indtagelse kendes, og det kan ikke anvendes til nøjagtigt at vurdere risikoen efter gentagne overdoser, akut overdosering af en formulering med langvarig udløsning, eller når tidspunktet for indtagelse ikke er kendt, eller når patienten konsulterer lægen mere end 24 timer efter indtagelse. Forsinket optagelse eller dobbeltpeaks, der er observeret både med paracetamol-formuleringer med øjeblikkelig udløsning og med modificeret udløsning, afhængigt af den indtagne dosis, er blevet beskrevet indtil dato. Manglerne ved Rumack-Matthew-nomogrammet er allerede identificeret og har medført forskellige behandlingsprotokoller i tilfælde af samtidig indtagelse af andre lægemidler (navnlig lægemidler, der påvirker mave-tarm-motiliteten) eller i tilfælde, hvor der ikke kan indhentes information fra patienterne (f.eks. ukendt tidspunkt for indtagelse).

Derudover vurderes publikationer, der beskriver caseserier om overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning fra Australien, som f.eks. Graudins *et al.* (2010, 2014), at bidrage med erfaring for NAC-behandlingsprotokollen og understøttende information vedrørende paracetamols farmakokinetik i tilfælde af overdosering af formuleringer med modificeret udløsning.

PRAC anerkendte behovet for bedre karakterisering af risikoen (sammenhængen mellem dosis, koncentration og toksicitet) samt nødvendigheden af at adressere usikkerheden ved behandling af patienter, der har fået en overdosis af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning (f.eks. den hensigtsmæssige grænse for påbegyndelse af NAC-behandling, dosen og varigheden af NAC-behandlingen samt det optimale tal for paracetamol-koncentration, der skal bestemmes). I den forbindelse var holdningen ved det andet møde i ekspertgruppen, at den model, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde foreslået, ikke var tilstrækkelig på grund af begrænsningen af populationsstørrelsen og andre metodemæssige udfordringer. For at håndtere usikkerheden ved behandling af overdosering af paracetamol-formuleringer med modificeret udløsning er det nødvendigt at råde over en mekanistisk model, der tager hensyn til andre relevante parametre som f.eks. paracetamols opløselighed, kinetikken for den toksiske metabolit (NAPQUI) og for NAC givet som modgift. I lyset af den populationsstørrelse, der er nødvendig for at give modellen tilstrækkelig styrke til at håndtere de aktuelle usikkerheder, finder PRAC derfor, at en sådan mekanistisk model ikke kan udvikles inden for rimelig tid, og at patienterne stadig vil være eksponeret for risikoen for overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning.

Det anerkendes, at forekomsten af overdosering ikke er den samme i alle EU's medlemsstater på grund af forskellige faktorer, herunder lovgivning og forbrugsmønstre for smertestillende medicin. Behandlingsvejledningerne for overdosering er også forskellige mellem medlemsstaterne som følge af forskelle i sundhedsvæsenet. De tilgængelige data tyder klart på, at NAC-behandling ikke bør standses, før paracetamol-koncentrationen og ALAT-værdien er blevet nærmere identificeret. I de tilfælde, hvor hverken den indtagne dosis eller tidspunktet for indtagelse er kendt, eller hvor der er taget forskellige stoffer, påbegyndes behandling med NAC som regel øjeblikkeligt.

I litteraturen har kun få undersøgelser set nærmere på, om behandlingsvejledningerne følges, og disse undersøgelser er primært foretaget med lægemidler med øjeblikkelig udløsning og primært i Australien. Imidlertid har en undersøgelse (Carroll *et al.*, 2015), der vurderede indvirkningen af ændringen på behandlingsvejledningen for overdosering i Storbritannien, påvist, at en række patienter allerede behandles på *ad hoc*-basis, uafhængigt af den eksisterende behandlingsvejledning i Storbritannien.

Under revurderingen blev der foretaget en sammenligning af effektiviteten af den reviderede behandlingsprotokol og effektiviteten af den eksisterende standardprotokol for behandling af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med øjeblikkelig udløsning til forebyggelse af paracetamol-relateret levertoksicitet. På det andet møde i ekspertgruppen drøftede eksperterne virkningen af en ændret model eller nye retningslinjer for behandling af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning, men fandt ikke populationsstørrelsen (100 patienter) tilstrækkelig. PRAC var enig i ekspertgruppens synspunkter.

Selvom en tilpasning af den eksisterende behandlingsvejledning kunne foretages, vurderede PRAC, at udviklingen af en fælles protokol ville medføre overeksponering af visse patienter for NAC og dermed forbundne risici (f.eks. overfølsomhed, herunder anafylaktisk chok).

Som led i deres risikominimeringsstrategi har indehaverne af markedsføringstilladelse anbefalet, at akutberedskabet i tilfælde af overdosering øjeblikkeligt bør kontakte det nationale giftinformationscenter. Der blev dog sæt tvivl om, hvorvidt en sådan anbefaling kan gennemføres, og PRAC vurderede, at den ikke ville medføre en effektiv risikominimering i hele EU, da giftinformationscentre drives forskelligt i EU's medlemsstater.

Derudover foreslog indehaverne af markedsføringstilladelse, at der gennemføres en PASS-undersøgelse (sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring) med henblik på indsamling af oplysninger om tilfælde af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning og optimering af behandlingen af overdosering.

PRAC vurderede også, at gennemførligheden og virkningen af førnævnte forslag er tvivlsom, og at forslagene ikke effektivt ville imødegå risikoen for levertoksicitet ved tilsigtet eller utilsigtet overdosering. PRAC vurderede de øvrige risikominimerende foranstaltninger, der blev foreslået i forbindelse med revurderingen (f.eks. skoleprogrammer, restriktioner vedrørende pakningstype og -størrelse, informationsmateriale og brev til sundhedspersoner), men konkluderede, at de hverken ville være tilstrækkelige eller hensigtsmæssige i forhold til at minimere risikoen for tilsigtet og utilsigtet overdosering og de dermed forbundne risici for levertoksicitet.

## **B. Tramadol/paracetamol-depottabletter**

Indehaveren af markedsføringstilladelse indsendte en litteraturgennemgang til støtte for den kliniske fordel ved tramadol/paracetamol-kombinationen med modificeret udløsning til smertebehandling. Tramadol/paracetamol-tabletter med modificeret udløsning er indiceret til behandling af moderate til svære smerter. De to mest relevante publikationer, der blev identificeret under litteraturgennemgangen, var Lasko *et al.* (2012), der undersøgte virkningen af en tramadol/paracetamol-formulering med modificeret udløsning mod akutte lændesmerter, og Lee *et al.* (2013), der undersøgte virkningen mod kroniske lændesmerter. PRAC anerkender, at formuleringer med modificeret udløsning kan give tilstrækkelig smerteregulering, og at færre doser kan minimere risikoen for medicineringsfejl og forbedre patienternes compliance. I lyset af risiciene ved disse lægemidler kunne PRAC imidlertid ikke identificere en indikation, hvor der er tale om en væsentlig klinisk fordel, som er specifik for tramadol/paracetamol-formuleringen med modificeret udløsning alene.

På mødet i ekspertgruppen i forbindelse med revurderingen konkluderede eksperterne, at de eneste, der kunne have gavn af tramadol/paracetamol-kombinationsproduktet med modificeret udløsning, er patienter, der lider af kroniske smerter og søvnforstyrrelser på grund af smerter. På den anden side vurderede eksperterne også, at der ikke er tilstrækkelig evidens fra klinisk praksis til at støtte en merværdi ved tramadol/paracetamol-formuleringen med modificeret udløsning i forhold til andre

behandlinger hos denne population eller nogen anden patientgruppe. PRAC var enig i ekspertgruppens synspunkter.

På grund af forskellen i tilstandenes sværhedsgrad foreligger der en mulig forskel i risikoen for selvmordsadfærd mellem disse to patientpopulationer ved brug af denne fastdosiskombination med tramadol i forhold til brug af paracetamol som enkeltstofspræparat med modificeret udløsning. Der skal også tages højde for, at der kan være en undergruppe af tramadol-misbrugere, hos hvem risikoen for selvmordsadfærd kan være anderledes. Desuden er der risiko for utilsigtet overdosering som følge af tilstedeværelsen af en opioidkomponent. Det blev også bemærket, at FDA har anerkendt farerne ved den receptpligtige kombination af paracetamol og opioider og i januar 2014 har defineret en fast mængde tilladt paracetamol pr. kombineret doseringsenhed.

Indehaveren af markedsføringstilladelse henviste til det begrænsede antal overdoser, der er indberettet for fastdosiskombinationen. Det skal dog ses i lyset af den begrænsede eksponering.

Derudover bekræftede PRAC, at fastdosiskombinationen af paracetamol/tramadol med modificeret udløsning på trods af forskellen i målpopulation og klinisk praksis kan medføre overdoseringer, der kan være alvorlige på grund af risikoen for levertoksicitet ved paracetamol og på grund af tramadols toksicitet (f.eks. indvirkning på centralnervesystemet, herunder højere risiko for krampeanfald, og nyresvigt). På grund af kombinationen med tramadol er sådanne overdoser endnu mere uforudsigelige og komplekse at behandle end overdosering af enkeltstoflægemidler med modificeret udløsning af paracetamol.

PRAC var enig med ekspertgruppens holdninger på mødet i forbindelse med revurderingen, hvor eksperterne konkluderede, at det ikke er muligt at ekstrapolere fra en farmakokinetisk model, der er udviklet for paracetamol som enkeltstof, til kombinationen af paracetamol/tramadol. Det er nødvendigt at anvende en separat model for kombinationen, baseret på relevante data, for at tage højde for usikkerheden ved behandling af en kombinationsoverdosis.

PRAC vurderede derudover en række andre risikominimerende foranstaltninger, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde foreslået for at imødegå risikoen for overdosering af kombinationspræparatet, f.eks. opdatering af produktinformationen med stærkere advarsler til risikopatienter og mod samtidig brug af andre paracetamolholdige lægemidler, brev til sundhedspersoner og begrænset adgang til visse typer pakninger (f.eks. pilleglas) og begrænsede pakningsstørrelser (maks. 48 tabletter). Der er ikke konstateret nogen overdoseringstilfælde hos børn under 12 år, og PRAC bemærkede, at risikoen for utilsigtet overdosering af Doreta SR er minimal hos denne patientpopulation, bl.a. på grund af den begrænsede brug hos børn og den børnesikrede pakning. Samlet set vurderede PRAC, at de foreslåede foranstaltninger hverken var tilstrækkelige eller hensigtsmæssige i forhold til at minimere risikoen for tilsigtet og utilsigtet overdosering. Hvad angår mindre pakningsstørrelser, vil dette ikke være hensigtsmæssigt for lægemidler, der primært anvendes mod kroniske smerter, selvom de ville kunne begrænse tilgængeligheden effektivt.

### **Konklusioner vedrørende benefit/risk-forholdet efter revurderingsproceduren**

I forlængelse af gennemgangen af alle indsendte data vedrørende paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning samt paracetamol/tramadol-lægemidler med modificeret udløsning, navnlig hvad angår risikoen for tilsigtet og utilsigtet overdosering, fandt PRAC, at den overhængende risiko for levertoksicitet i forbindelse med overdosering og disse produkters komplekse farmakokinetiske profil ved overdosering, som gør standardprotokollen for behandling af paracetamol-forgiftning irrelevant, udgør en alvorlig risiko for folkesundheden på EU-niveau. De argumenter, som indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde, og de synspunkter, som eksperterne gav udtryk for under



revurderingen, formildede ikke de betænkeligheder, som PRAC havde ved den komplekse farmakokinetik i forbindelse med overdosering og de relaterede behandlingsmuligheder.

PRAC bekræftede sin holdning om, at det for at kunne foretage en bedre karakteristisk af risiciene og håndtere usikkerheden ved behandling af overdosering er nødvendigt med en større population, så modellen kan få tilstrækkelig stor styrke, og at en sådan mekanistisk model ikke ville kunne udvikles inden for en rimelig tid.

Under revurderingsproceduren vurderede PRAC de foreslåede risikominimerende foranstaltninger og konkluderede, at der var usikkerhed om gennemførligheden og virkningen af dem, navnlig hvad angår reviderede protokoller for behandling af overdosering af lægemidler med modificeret udløsning på EU-niveau, og hvad angår den potentielle skade på patienter, som ville blive unødigt overeksponeret for NAC.

PRAC er af den opfattelse, at risikoen for alvorlig og potentielt dødelig leverskade i tilfælde af overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning og paracetamol/tramadolholdige lægemidler med modificeret udløsning ikke kan minimeres i tilstrækkelig grad gennem risikominimerende foranstaltninger til forebyggelse og håndtering af denne risiko. I lyset af ovenstående finder PRAC, at denne risiko ikke opvejes af fordelene i de godkendte indikationer.

Sammenfattende konkluderer PRAC på baggrund af ovenstående, herunder høringen ved det andet møde i ekspertgruppen og de argumenter, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremlagt i deres detaljerede begrundelser samt ved den mundtlige fremlæggelse, at benefit/risk-forholdet for paracetamolholdige og paracetamol/tramadolholdige lægemidler med modificeret udløsning ikke længere er positivt, og anbefaler, at markedsføringstilladelserne for disse produkter bør suspenderes.

## Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen blev fremsat ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen vedrørende paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning (se bilag I) i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC bemærkede, at virkningen af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning, som enkeltstof eller i kombination med tramadol, er dokumenteret i repræsentative modeller for akutte og kroniske smerter, og at fordelene ved paracetamol samt ved tramadol generelt er velkendte. PRAC noterer sig den påberåbte specifikke fordel ved formuleringer med modificeret udløsning, dvs. en reduktion af det daglige tabletindtag fra 4 til 3 gange om dagen for enkeltstofprodukter og fra 4 til 2 tabletter for kombinationsprodukter.
- PRAC gennemgik alle de indsendte tilgængelige data vedrørende overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning, herunder tilsigtet og utilsigtet overdosering. Dette omfattede de svar, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde afgivet skriftligt og mundtligt, begrundelserne for revurdering indsendt af de to berørte indehavere af markedsføringstilladelse samt rådgivningen fra de to ekspertgrupper vedrørende behandling af forgiftning, smertebehandling og farmakokinetik, offentliggjorte undersøgelser og spontane rapporteringer om overdosering. PRAC vurderede også risikostyringen, hvad angår overdosering af paracetamol generelt, både i og uden for EU.
- PRAC vurderede, at den meget variable farmakokinetiske profil ved overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning og usikkerheden relateret til mængden og formuleringen af det lægemiddel, som patienten har indtaget, øger udfordringerne med effektivt at minimere risikoen for paracetamol-toksicitet.
- Ud over usikkerheden om, hvordan risikoen for paracetamol-toksicitet kan minimeres, fandt PRAC desuden, at sikkerhedsprofilen for tramadol udgjorde en yderligere udfordring i forhold til minimering af risiciene for toksicitet (f.eks. påvirkning af centralnervesystemet, høj risiko for krampeanfald og nyresvigt) efter en overdosis af depotformuleret paracetamol/tramadol.
- PRAC vurderede også de foreslåede foranstaltninger til minimering af risikoen for overdosering gennem information, kommunikation og begrænsning af adgangen og konkluderede, at disse foranstaltninger ikke ville være tilstrækkelige til at minimere risikoen for tilsigtet og utilsigtet overdosering til et acceptabelt niveau. PRAC vurderede ydermere, at disse risikominimerende foranstaltninger, der var beregnet til at mindske risikoen for leverskade efter en overdosis af et paracetamol- eller paracetamol/tramadol-præparat med modificeret udløsning, ikke var tilstrækkeligt effektive og pålidelige.
- Udvalget konkluderede på baggrund af de tilgængelige data, herunder de detaljerede begrundelser indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse i forbindelse med revurderingen, at risikoen for alvorlig leverskade efter en overdosis af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning ikke kunne minimeres i en sådan grad, at risikoen kunne opvejes af fordelene ved disse produkter ved behandling af smerter og feber.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC derfor, at benefit/risk-forholdet for paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning ikke længere er positivt, og anbefalede, at markedsføringstilladelserne for disse produkter bør suspenderes.

PRAC anbefalede, at indehaverne af markedsføringstilladelse for at kunne få ophævet suspensionen bør fremlægge evidens for rimelige, gennemførlige og effektive foranstaltninger til minimering af

risikoen for leverskade efter tilstet eller utilstet overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning.

### **CMDh's indstilling**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

CMDh vurderede den dokumentation, som den ene indehaver af markedsføringstilladelse (KRKA d.d., Novo Mesto) havde indsendt til støtte for sit produkt, og konkluderede, at den ikke havde nogen betydning for PRAC's konklusioner.

### ***Samlet konklusion***

CMDh konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning eller i depotformulering ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor suspendering af markedsføringstilladelse for paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning eller i depotformulering.

For at suspensionen af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning eller i depotformulering skal kunne ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge evidens til støtte for rimelige, gennemførlige og effektive foranstaltninger til forebyggelse af risikoen for overdosering og minimering af risikoen for leverskade efter tilsigtet og utilsigtet overdosering af paracetamolholdige lægemidler med modificeret udløsning.