

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 30. Juni 2016 leitete Schweden ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von paracetamolhaltigen Präparaten mit veränderter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll(en).

Der PRAC verabschiedete am 30. November 2017 eine Empfehlung, die dann von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Paracetamol ist einer der weltweit am häufigsten angewendeten Wirkstoffe und wird seit 1955 vorwiegend als fiebersenkendes Mittel (Antipyretikum) bzw. Schmerzmittel (Analgetikum) eingesetzt. Paracetamol wird bei unterschiedlichen Schmerzarten wie etwa Kopfschmerzen, Migräne, Menstruationsschmerzen, Halsschmerzen, Schmerzen des Stütz- und Bewegungsapparats, Schmerzen nach zahnärztlichen Eingriffen/Zahnextraction, Zahnschmerzen und Schmerzen bei Osteoarthritis sowie bei Fieber angewendet. Unter normalen Anwendungsbedingungen ist sein Nutzen-Risiko-Profil nachgewiesenermaßen günstig.

Paracetamolhaltige Präparate mit veränderter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung, die über einen längeren Zeitraum wirken sollen, sind in mehreren EU-Mitgliedstaaten erhältlich. Hierzu zählen Präparate mit Paracetamol als einzigem Inhaltsstoff, nämlich Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, die 500 mg, 665 mg oder 1000 mg Paracetamol enthalten, sowie Paracetamol 500 mg Retardtabletten. Des Weiteren gibt es Kombinationspräparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die Tramadol/Paracetamol 75 mg/650 mg enthalten.

Der angegebene spezifische Nutzen der Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Bezug auf eine geringere Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten (3 statt 4 pro Tag bei den Präparaten mit einem einzigen Inhaltsstoff und ein vereinfachtes Regime mit 2 statt 4 Tabletten bei den Kombinationspräparaten) überwiegt jedoch nicht gegenüber den Risiken für Lebertoxizität im Falle einer Überdosierung.

Die Hauptsorge bezüglich der Sicherheit von Paracetamol besteht in der Lebertoxizität nach Aufnahme hoher, suprathérapeutischer Dosen, die bei unsachgemäßer Behandlung tödlich sein kann. Paracetamol ist im Vereinigten Königreich und einigen anderen EWR-Ländern (z. B. Schweden) derjenige Wirkstoff, von dem am häufigsten eine toxische Einnahme berichtet wird und ist das Arzneimittel, das am häufigsten bei beabsichtigten Selbstverletzungen eingesetzt wird. Wird ein Patient in der Notfallambulanz nach einer Überdosis vorstellig, steht ein wirksames Antidot zur Verfügung: N-Acetylcystein (NAC). In den meisten Ländern wurden Leitlinien verabschiedet, mit deren Hilfe anhand eines Nomogramms festgelegt wird, ob der Patient mit NAC behandelt werden sollte oder nicht. Dabei wird der Paracetamol-Serumspiegel zur Anzahl der Stunden zwischen Aufnahme und Blutuntersuchung in Beziehung gesetzt. Die meisten Vorkommnisse von Lebertoxizität sind auf eine späte Vorstellung im Krankenhaus zurückzuführen.

Für Paracetamol Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden seit der Zulassung insgesamt 319 Spontanmeldungen über unerwünschte Ereignisse in Form einer Überdosierung ermittelt. Von diesen 319 Fällen traten nahezu alle (98 %) in Schweden (67 %) und Australien (31 %) auf. Die Mehrzahl der Patienten erholte sich oder zeigte eine Besserung; zwei Patienten benötigten eine

Lebertransplantation. Von den 319 Fällen wurde für 5 ein tödlicher Ausgang berichtet. Von den sieben Fällen, die als versehentliche Aufnahme gemeldet wurden, verlief keiner tödlich.

Im Nachgang zu einer Anfrage an nationale Giftinformationszentren im Rahmen dieses Verfahrens wurden drei Fälle einer Überdosierung (keiner davon mit tödlichem Ausgang) im Zusammenhang mit einem Tramadol/Paracetamol-Kombinationspräparat mit fixer Dosierung ermittelt, da lediglich Doreta SR vertrieben wird. Diliban Retard wurde noch nicht auf dem EU-Markt in Verkehr gebracht.

Laut den vom schwedischen Giftinformationszentrum veröffentlichten Daten wurden 53 Fälle einer Überdosierung von Paracetamol 665 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung (Spanne 10 - 166 g) berichtet. Bei den Patienten mit Vergiftungen durch Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden extrem unterschiedliche PK-Profile beobachtet. Sowohl die Resorptionsdauer als auch die terminale Halbwertszeit waren bei den vergifteten Patienten verlängert, was gelegentlich zu Doppelspitzen führte. Ein spätes Kreuzen des Nomogramms für die Standardbehandlung zeigte sich in 19 % der Fälle. Elf Patienten (21 %) wiesen 24 Stunden oder später einen Alaninaminotransferase (ALT)-Serumspiegel über dem Referenzbereich (ALT >50 IE/l) auf. Von diesen entwickelten sechs Patienten Lebertoxizität (ALT > 1000 IE/l). Sieben der elf Patienten mit einem ALT oberhalb des Referenzbereichs wurden innerhalb von 8 Stunden nach Einnahme mit NAC behandelt; drei von ihnen entwickelten Lebertoxizität. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass sich die Behandlungsempfehlungen für eine Überdosierung, einschließlich Nomogramm, auf Standard-Formulierungen von Paracetamol beziehen und damit für die Aufnahme toxischer Dosen von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung ungeeignet sind. Die Dosis ist ein wichtiger Faktor für die Datenauswertung im Falle einer Paracetamolvergiftung. Es ist in Fachkreisen unumstritten, dass Fälle von massiver Überdosierung besonders schwer zu behandeln sind. Die inhärenten PK-Eigenschaften der Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung, bei denen das darin enthaltene Paracetamol teils sofort und zum (überwiegenden) Teil verzögert freigesetzt wird, unterscheiden sich von denen der Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Dies führt auch im Falle von Überdosierungen zu unterschiedlichen PK-Profilen, was durch die vorliegenden Daten, u. a. veröffentlichte Fallreihen, gestützt wird. Hierunter fallen auch eine unerwartet lange Paracetamol-Exposition und doppelte Spitzenspiegel. Diese Unvorhersehbarkeit wurden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, GSK Consumer Healthcare, durch Modellierungen und Simulationen nicht ausreichend ausgeräumt. Darüber hinaus ist die Rolle von Risikofaktoren wie etwa Begleitmedikationen oder Grunderkrankungen auf das PK-Profil, insbesondere die verzögerte und doppelte Bildung der Spitzenspiegel, nicht ausreichend geklärt, um die Patientengruppen mit erhöhtem Risiko vorherzusehen und Fälle einer Überdosierung durch paracetamolhaltige Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung besser behandeln zu können.

Im Rahmen des vorliegenden Verfahrens fand eine Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe mit wissenschaftlichen und klinischen Experten im Bereich der Behandlung von Vergiftungen statt. Die Experten vertraten im Hinblick auf die Komplikationen bei der Beurteilung und Behandlung von Vergiftungen durch paracetamolhaltige Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung sowie dadurch bedingte etwaige schwere Schädigungen dieselbe Ansicht wie der PRAC. Aufgrund des unvorhersehbaren Freisetzungsprofils von paracetamolhaltigen Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, des PK-Profiles und der Schwierigkeit, ein optimales Behandlungsprotokoll festzulegen und umzusetzen, ergeben sich bei Vergiftungen mit paracetamolhaltigen Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung zusätzliche Komplikationen. Die Experten stellten außerdem fest, dass zur Behandlung einer Überdosierung von Paracetamol-Präparaten mit sofortiger Freisetzung und von Paracetamol mit veränderter Freisetzung oder unbekannter Formulierung separate Protokolle befolgt werden müssen und dass die derzeitigen Nomogramme lediglich auf Paracetamol-Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung anwendbar sind.

Über die in Bezug auf Formulierungen mit Paracetamol als einzigem Inhaltsstoff und veränderter Wirkstofffreisetzung geäußerten Bedenken hinaus gelangten die Experten zu dem Schluss, dass die Behandlung einer Überdosierung von Paracetamol/Tramadol-Kombinationspräparaten weitere Bedenken aufwirft. Grund dafür sei das Sicherheitsprofil von Tramadol (z. B. Krampfanfälle, Erbrechen), das nach Auffassung der Gruppe aller Wahrscheinlichkeit nach zusätzliche Probleme bei der Behandlung einer Überdosierung von Paracetamol/Tramadol-Kombinationspräparaten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung mit sich bringt.

Im Verlauf des Verfahrens empfahlen sämtliche Inhaber der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen im Rahmen ihrer Strategie zur Risikominimierung, dass sich die Notaufnahmen bei Vergiftungsfällen unverzüglich an die nationalen Giftinformationszentren wenden sollten. Allerdings ist unklar, ob eine solche Empfehlung umsetzbar ist und EU-weit zu einer effektiven Risikominimierung führt, da die Zentren in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich arbeiten. Des Weiteren schlugen alle Zulassungsinhaber die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*post-authorisation safety study*, PASS) vor, um ausführliche Daten über Fälle einer Paracetamol-Überdosierung zu erheben und das Vorgehen zur Beurteilung von Überdosierungen zu optimieren. Ungeachtet der Bedenken hinsichtlich Durchführbarkeit und Effektivität war der PRAC außerdem der Auffassung, dass die Defizite derartiger Maßnahmen - vor allem in Anbetracht des moderaten Nutzens dieser Arzneimittel - unverhältnismäßig seien.

Das hochvariable PK-Profil bei einer Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Freisetzung sowie die fortbestehende Unsicherheit dahingehend, welche Formulierung (Paracetamol-Präparat mit sofortiger oder veränderter Freisetzung) und Dosis der Patient aufgenommen hat, resultieren in schwerwiegenden Sicherheitsbedenken bei der Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung. Für den einzelnen Patienten, der ein Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung überdosiert hat, bedeutet dies längerwierige und komplexere Maßnahmen in Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie die Unsicherheit, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt werden kann. Diese Unwägbarkeit ist für den PRAC in Anbetracht der Schwere der mit einer Paracetamol-Überdosierung assoziierten Lebertoxizität nicht vertretbar. Ein Protokoll basierend auf einer systematischen Behandlung mit NAC würde außerdem dazu führen, dass eine Reihe von Patienten unnötigerweise mit NAC behandelt oder überbehandelt würden. Dies wäre in Anbetracht der unerwünschten Hautreaktionen wie Ausschlag, Juckreiz und Rötung durch die NAC-Behandlung sowie den gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen unverhältnismäßig und nicht vertretbar. All diese Unwägbarkeiten sowie die festgestellten Nachteile für Patienten mit Paracetamol-Überdosierung stellen die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der von den Zulassungsinhabern unterbreiteten Empfehlungen ernsthaft in Frage.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass das Standardregime zur Behandlung einer Paracetamol-Vergiftung, einschließlich der Verwendung des Nomogramms, das sich zur Prävention von Lebertoxizität nach einer Überdosierung von Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung als erfolgreich erwiesen hat, zur Behandlung einer Überdosierung von Paracetamol-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht geeignet ist. Sofern sich der Patient rechtzeitig in der Notaufnahme vorstelle, so wurde eingeräumt, könnten wiederholte, auf den Patienten individuell abgestimmte Plasmaproben zur Bestimmung des Paracetamol-Spiegels und der Leberenzyme zusammen mit einer personalisierten Verabreichung von NAC u. U. ausreichen, um einer schwerwiegenden Leberschädigung vorzubeugen. Dennoch sei es aufgrund fehlender Nachweise derzeit nicht möglich, ein wirksames und verhältnismäßiges Behandlungsprotokoll für derartige Überdosierungen festzulegen.

Außerdem sei die Machbarkeit einer Fest- und Umsetzung wirksamer Maßnahmen in sämtlichen EU-Mitgliedstaaten aufgrund der komplizierten Handhabung zweier spezifischer Protokolle, der erforderlichen engmaschigen Überwachung (vermehrte Blutprobenahme) und der Komplexität durch

die Unwägbarkeiten bezüglich der aufgenommenen Formulierung, die für den Patienten von Nachteil sind, in Anbetracht des Risikos durch ein nicht wirksames Protokoll und der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der unnötigen Verabreichung von NAC zweifelhaft.

Ungeachtet der Durchführbarkeit eines überarbeiteten Behandlungsprotokolls für Überdosierungen ist es nach Auffassung des PRAC nicht vertretbar, ein derart überarbeitetes Protokoll ohne ausreichend nachgewiesene Wirksamkeit bei Patienten anzuwenden. In diesem Sinne wurde der Vorschlag der Zulassungsinhaber, weitere Erfahrungen mit dem geplanten überarbeiteten Protokoll im Rahmen einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung zu sammeln, nicht gebilligt.

Alle Zulassungsinhaber schlugen zusätzliche Maßnahmen zur weiteren Minimierung der Risiken durch eine Überdosierung mit Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung vor, etwa eine Aktualisierung der Packungsbeilage, Mitteilungen an Angehörige der Gesundheitsberufe (DHPC, Schulungsmaterialien), eine Verschreibungspflicht sowie Zugangsbeschränkungen für Patienten in Bezug auf Flaschenverpackungen und große Blisterpackungsgrößen. Diese Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für eine Leberschädigung nach Überdosierung eines Paracetamol-Präparats oder eines Paracetamol/Tramadol-Kombinationspräparats mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden vom PRAC als nicht ausreichend wirksam und zuverlässig beurteilt. Dies gelte insbesondere im Hinblick auf eine beabsichtigte Überdosierung. In der Tat ist das Präparat in den betroffenen EU-Mitgliedstaaten außer Portugal verschreibungspflichtig, so dass diese Maßnahme lediglich auf PT Auswirkungen hätte und das Risiko in den anderen EU-Mitgliedstaaten nicht weiter minimiert würde. Durch die Begrenzung der Packungsgröße – auch wenn diese nicht komplett wirkungslos wäre – ließe sich der Zugang zu den Arzneimitteln nicht ausreichend beschränken und eine Überdosierung, vor allem falls beabsichtigt, mit großer Wahrscheinlichkeit nicht verhindern. Die Maßnahmen zur Sensibilisierung für das Risiko einer Überdosierung (Schulungsmaterial, Produktinformation, Kennzeichnung, Rote Hand Brief) wurde als nicht wirksam zur Verhütung von Überdosierungen – vor allem von beabsichtigten Überdosierungen – betrachtet, da Patienten und Angehörige der Heilberufe bereits umfassend informiert werden.

Somit ergibt sich durch das komplexe PK-Profil nach einer Überdosis paracetamolhaltiger Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, die fehlende Eignung des Standardbehandlungsprotokolls für Paracetamol-Vergiftungen bei diesen Präparaten sowie das erhebliche Risiko für Lebertoxizität infolge einer Paracetamol-Überdosierung eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit auf Unionsebene.

Das Fehlen wirksamer Maßnahmen zur ausreichenden Verhütung der Fälle von Überdosierung sowie die Unwägbarkeiten in Bezug auf die Durchführbarkeit und Effektivität überarbeiteter Behandlungsprotokolle für die Überdosierung von Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in der gesamten EU und die Nachteile, die für Patienten damit verbunden wären, stellen schwerwiegende Bedenken dar. Diese Sicherheitsbedenken bezüglich einer schwerwiegenden und potenziell tödlichen Leberschädigung im Falle einer Überdosierung paracetamolhaltiger Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung, so die Auffassung, wird durch keine effektiven Maßnahmen zur Risikominimierung ausreichend minimiert, um dieser Gefahr vorzubeugen und sie zu beheben, falls sie auftritt. Die von den Zulassungsinhabern vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung werden seitens des PRAC als nicht durchführbar, unwirksam und unverhältnismäßig betrachtet. In Anbetracht der oben genannten Punkte überwiegt der Nutzen dieser Präparate für die Behandlung der zugelassenen Indikationen nicht gegenüber den festgestellten Sicherheitsbedenken.

Infolgedessen hält der PRAC das Nutzen-Risiko-Verhältnis paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht länger für günstig.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen im September 2017 beantragten zwei Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen (GSKCH und KRKA d.d., Novo mesto) die erneute Überprüfung der Empfehlung und reichten eine detaillierte Begründung für eine erneute Überprüfung ein. Es wurde eine zweite Expertengruppensitzung einberufen.

Diskussion des PRAC über die detaillierte Begründung für eine erneute Überprüfung

A. Paracetamol-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Nach Prüfung der von den Zulassungsinhabern eingereichten detaillierten Begründung bestätigte der PRAC seine bisherige Position, dass die Evidenz für einen klinischen Nutzen des Paracetamol-Monopräparats mit veränderter Wirkstofffreisetzung bei chronischen Schmerzen äußerst schwach sei. Die Belege für die Wirksamkeit bei akuten Schmerzen seien zwar belastbarer, aber der klinische Bedarf an einer Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung sei von geringerer Bedeutung und der angegebene Nutzen des Arzneimittels sei für dieses klinische Szenario nicht substantiell. Gestützt auf die verfügbaren Daten stellte der PRAC bei den zugelassenen Indikationen keinen substantiellen klinischen Nutzen fest, der ausschließlich für die Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung gilt.

Der PRAC diskutierte im Verlauf der erneuten Überprüfung die vorliegenden klinischen Studien mit Blick auf die von den Zulassungsinhabern eingereichten Begründungen. Der PRAC bestätigte die Grenzen der vorliegenden Studien, da diese nicht für einen Vergleich der Auswirkungen von Dosis bzw. Formulierung auf eine unvorhersehbare PK oder das Behandlungsergebnis ausgelegt seien. Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass Patienten, bei denen von einem hohen Risiko für Lebertoxizität ausgegangen wird, hohe initiale Paracetamol-Spiegel aufweisen. In der überwiegenden Mehrzahl der schwerwiegenden Fälle, die im Zusammenhang mit Paracetamol-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung berichtet wurden, handelte es sich um Überdosierungen von mehr als 30 g Paracetamol (massive Überdosierung nach Marks et al, 2017). Die Daten aus der Studie von Chiew und Kollegen (2017) deuten bei der Verabreichung von Aktivkohle oder einer erhöhten NAC-Dosis auf eine Senkung der Lebertoxizitätsrate hin. Nach Auffassung der Autoren ist das Risiko einer moderaten Erhöhung der NAC-Dosis bei Patienten mit hohem Paracetamol-Verhältnis zu vernachlässigen.

Das Rumack-Matthew-Nomogramm wurde für eine einzelne Überdosis mit exakt bekanntem Aufnahmezeitpunkt entwickelt und lässt keine präzise Beurteilung des Risikos nach wiederholter Überdosierung, akuter Überdosierung eines Präparats mit verzögerter Wirkstofffreisetzung oder für den Fall zu, dass der Zeitpunkt der Aufnahme unbekannt ist oder sich der Patient erst mehr als 24 Stunden später vorstellt. Bis dato wurden eine von der aufgenommenen Dosis abhängige verzögerte Resorption oder Doppelspitzen, wie sie bei Paracetamol-Formulierungen sowohl mit sofortiger als auch mit veränderter Wirkstofffreisetzung beobachtet wurden, beschrieben. Die bereits bekannten Defizite des Rumack-Matthew-Nomogramms haben zu einer Änderung der Behandlungsprotokolle für den Fall einer gleichzeitigen Aufnahme weiterer Präparate (insbesondere solcher mit Wirkungen auf die Magenmotilität) oder für den Fall geführt, dass von den Patienten keine Angaben (z. B. über den Aufnahmezeitpunkt) zu erhalten sind.

Darüber hinaus liefern Veröffentlichungen mit Fallreihen von Überdosierungen von Paracetamol-Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung aus Australien, etwa von Graudins und Kollegen (2010, 2014), Erfahrungen mit dem Behandlungsprotokoll mit NAC-Gabe sowie unterstützende Informationen zur PK von Paracetamol bei einer Überdosierung von Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Der PRAC räumte die Notwendigkeit einer besseren Charakterisierung des Risikos (Verhältnis zur Dosis, Konzentrationen und Toxizität) ein. Darüber hinaus sei es erforderlich, Unwägbarkeiten bezüglich der Behandlung von Patienten mit einer Überdosierung von Paracetamol-Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (z. B. angemessener Schwellenwert für die Einleitung von NAC, Dosierung und Dauer der NAC-Behandlung und die Ermittlung des optimalen Paracetamolspiegels) auszuräumen. In diesem Sinne wurde in der zweiten Sitzung der Expertengruppe die Auffassung geäußert, dass das von den Zulassungsinhabern derzeit vorgeschlagene Modell aufgrund der begrenzten Stichprobengröße und weiterer methodischer Probleme unzureichend sei. Um Unsicherheiten bezüglich der Behandlung von Überdosierungen von Paracetamol-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung auszuräumen, wäre ein mechanistisches Modell erforderlich, das anderen relevanten Parametern (z. B. der Löslichkeit von Paracetamol, der Kinetik des toxischen Metaboliten [NAPQUI] und von NAC verabreicht als Antidot) Rechnung trüge. In Anbetracht der Stichprobengröße, die erforderlich wäre, damit das Modell über eine hinreichende Teststärke verfügt, um die aktuellen Unwägbarkeiten auszuräumen zu können, lässt sich ein solches mechanistisches Modell nach Auffassung des PRAC jedoch nicht innerhalb eines angemessenen Zeitraums realisieren. Somit bestünde das Risiko einer Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung für die Patienten weiterhin.

Es wird anerkannt, dass die Überdosierungsrate aufgrund verschiedener Faktoren (z. B. Rechtsstatus, Anwendungsmustern von Schmerzmitteln) nicht in allen EU-Mitgliedstaaten identisch ist. Auch die Leitlinien zur Behandlung von Überdosierungen unterscheiden sich je nach Gesundheitssystem zwischen den Mitgliedstaaten. Die vorliegenden Daten legen eindeutig nahe, dass die Behandlung mit NAC vor einer zusätzlichen Bestimmung des Paracetamol- und ALT-Spiegels nicht abgesetzt werden sollte. In den Fällen, in denen die aufgenommene Dosis oder der Zeitpunkt der Aufnahme unbekannt sind, oder verschiedene Substanzen aufgenommen wurden, ist die Behandlung mit NAC unverzüglich einzuleiten.

In der Literatur befassen sich nur wenige Studien mit der Frage, inwieweit die Behandlungsleitlinien befolgt werden. Die Mehrzahl dieser Studien untersucht Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und wurde in Australien durchgeführt. Allerdings ergab eine Studie von Carroll und Kollegen (2015) zur Untersuchung der Auswirkungen veränderter Leitlinien zur Behandlung von Überdosierungen im Vereinigten Königreich, dass ein gewisser Anteil der Patienten bereits – unabhängig von den bestehenden britischen Behandlungsleitlinien – von Fall zu Fall behandelt wird.

Im Rahmen der erneuten Überprüfung wurde die Effektivität eines überarbeiteten Behandlungsprotokolls im Hinblick auf die Prävention paracetamolbedingter Lebertoxizität mit derjenigen des gängigen Standardprotokolls zur Behandlung einer Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung verglichen. Die Messung der Effektivität eines modifizierten Modells oder neuer Leitlinien für die Behandlung einer Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde von der zweiten Ad-hoc-Expertengruppe erörtert. Allerdings wurde die Stichprobengröße (100 Patienten) als unzureichend beurteilt. Der PRAC stimmte den Ansichten der Ad-hoc-Expertengruppe zu.

Auch wenn eine Anpassung der bestehenden Leitlinien zur Behandlung einer Überdosierung möglich sei, so der PRAC, würde ein allgemein gültiges Protokolls zur Überexposition bestimmter Patienten gegenüber NAC und somit zu den mit der Anwendung von NAC verbundenen Risiken (z. B. einer Überempfindlichkeit bis hin zu einem anaphylaktischen Schock) führen.

Als Teil ihrer Strategie zur Risikominimierung haben die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfohlen, dass sich die Notaufnahmen im Falle einer Vergiftung umgehend mit den nationalen Giftinformationszentren in Verbindung setzen sollten. Allerdings ist die Umsetzbarkeit dieser

Empfehlung zweifelhaft und würde im Ergebnis nach Auffassung des PRAC zu keiner effektiven Risikominimierung EU-weit führen, da die Zentren in den EU-Mitgliedstaaten unterschiedlich arbeiten.

Des Weiteren schlugen die Zulassungsinhaber die Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (*post-authorisation safety study, PASS*) vor, um ausführliche Daten über Fälle einer Paracetamol-Überdosierung durch Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu erheben und die Behandlung von Überdosierungen zu optimieren.

Der PRAC stellte darüber hinaus die Durchführbarkeit und Wirksamkeit der oben genannten Vorschläge in Frage, da damit das Risiko einer Lebertoxizität infolge einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung nicht effektiv adressiert werden würde. Der PRAC berücksichtigte die anderen im Rahmen der erneuten Überprüfung vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (z. B. Schulungsprogramme, Einschränkungen bezüglich Art und Größe der Packung, Schulungsmaterialien und direkte Schreiben an Angehörige der Heilberufe). Er gelangte jedoch zu dem Schluss, dass diese weder ausreichend, noch geeignet sind, um das Risiko einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung und damit die daraus resultierende Gefahr von Lebertoxizität adäquat zu minimieren.

B. Tramadol/Paracetamol-Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen reichten eine Bewertung der Literatur ein, um den klinischen Nutzen des Tramadol/Paracetamol-Kombinationspräparats mit veränderter Wirkstofffreisetzung zur Schmerzbehandlung zu begründen. Tramadol/Paracetamol-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Schmerzzustände angezeigt. Aus der Bewertung der Literatur waren zwei Publikationen von besonderer Relevanz. Die Studie von Lasko und Kollegen (2012) untersuchte die Wirksamkeit der Tramadol/Paracetamol-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung bei akuten unteren Rückenschmerzen, die Arbeit von Lee und Kollegen (2013) die Wirksamkeit bei chronischen unteren Rückenschmerzen. Der PRAC räumte ein, dass Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu einer angemessenen Schmerzlinderung führen können und dass weniger häufige Gaben die Möglichkeit von Medikationsfehlern verringern und die Compliance des Patienten verbessern. In Anbetracht der mit diesen Arzneimitteln verbundenen Risiken konnte der PRAC jedoch keine Indikation mit einem substanziellen klinischen Nutzen ermitteln, der ausschließlich für die Tramadol/Paracetamol-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung gilt.

Bei der während der erneuten Überprüfung einberufenen Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe kamen die Experten zu dem Schluss, dass das Tramadol/Paracetamol-Kombinationspräparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung lediglich für Patienten mit chronischen Schmerzen und schmerzbedingten Schlafunterbrechungen von Nutzen sein könnte. Andererseits liegen für dieses klinische Szenario nach Ansicht der Experten keine ausreichenden Belege vor, die den Mehrwert der Tramadol/Paracetamol-Formulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung gegenüber anderen Therapien bei diesem Patientenkollektiv oder irgendeiner anderen Patientengruppe stützen. Der PRAC teilte die Auffassung der Experten.

Aufgrund der divergierenden Schweregrade der Erkrankungen ist das Risiko der Suizidalität in diesen beiden Patientengruppen, die das Kombinationspräparat mit Tramadol in fixer Dosierung bzw. das Präparat mit Paracetamol als Monopräparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung anwenden, möglicherweise unterschiedlich hoch. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass es eine Subgruppe von Patienten geben könnte, die Tramadol missbräuchlich anwenden und deren Suizidalitätsrisiko unterschiedlich sein könnte. Aufgrund der Opioidkomponente bestehe außerdem das Risiko einer versehentlichen Überdosierung. Darüber hinaus wurde darauf verwiesen, dass die FDA die Gefahren der verschreibungspflichtigen Kombination von Paracetamol und Opioiden anerkannt habe

und seit Januar 2014 eine feststehende zugelassene Menge Paracetamol je Dosiereinheit des Kombinationspräparats vorschreibe.

Die Zulassungsinhaber verwiesen auf die begrenzte Anzahl von Überdosierungen, die im Zusammenhang mit der fixen-Kombination berichtet worden sei. Diese muss jedoch im Verhältnis zur begrenzten Exposition gesehen werden.

Weiterhin bestätigte der PRAC, dass die fixe-Kombination von Paracetamol/Tramadol mit veränderter Wirkstofffreisetzung trotz der Unterschiede bezüglich Zielpopulation und klinischem Szenario zu Überdosierungen führen kann, die aufgrund des Risikos für Lebertoxizität durch Paracetamol und die Toxizität von Tramadol (z. B. zentralnervöse Wirkungen, u. a. ein hohes Risiko für Krampfanfälle und Nierenversagen) als schwer einzustufen sind. Aufgrund der Kombination mit Tramadol sind diese Überdosierungen sogar noch weniger vorhersagbar und noch komplizierter zu behandeln als Überdosierungen von Präparaten mit Paracetamol als Einzelkomponente mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Der PRAC pflichtete dem Ergebnis einer während der erneuten Überprüfung einberufenen Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe bei. Hierbei gelangten die Experten zu dem Schluss, dass eine Extrapolation von einem PK-Modell, das für Paracetamol als einzigem Inhaltsstoff entwickelt wurde, auf die Kombination von Paracetamol/Tramadol nicht möglich ist. Ein separates Modell für die Kombination, entwickelt auf der Grundlage geeigneter Daten, sei erforderlich, um die Unwägbarkeiten bei der Behandlung einer Überdosierung des Kombinationspräparats auszuräumen.

Andere von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Maßnahmen zur Minimierung des Risikos im Zusammenhang mit einer Überdosierung der Wirkstoffkombination wurden vom PRAC geprüft, etwa eine Aktualisierung der Produktinformation mit Aufnahme stärkerer Warnhinweise in Bezug auf Risikopatienten und die gleichzeitige Anwendung mit anderen paracetamolhaltigen Präparaten, Schreiben an Angehörige der Heilberufe (Rote-Hand-Briefe) sowie ein beschränkter Zugang zu bestimmten Verpackungsarten (d. h. Flaschen) und Packungsgrößen (max. 48 Tabletten). Auch wenn keine Berichte über Überdosierungen bei Kindern unter 12 Jahren vorliegen, wies der PRAC darauf hin, dass das Risiko einer versehentlichen Überdosierung von Doreta SR in der Patientenpopulation, etwa aufgrund der eingeschränkten Anwendung bei Kindern und der kindergesicherten Verpackung, minimal sei. Insgesamt wurden die vorgeschlagenen Maßnahmen weder als ausreichend noch als geeignet eingestuft, um das Risiko einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung adäquat zu minimieren. Auch wenn kleine Packungsgrößen eine effiziente Maßnahme hätten sein können, um den Zugang zu beschränken, wäre dies bei Arzneimitteln, die hauptsächlich zur Behandlung chronischer Schmerzen angewendet werden, eher ungeeignet.

Schlussfolgerungen bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach der erneuten Überprüfung

Der PRAC prüfte alle für das Paracetamol-Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung und das Paracetamol/Tramadol-Präparat mit veränderter Wirkstofffreisetzung eingereichten Daten, insbesondere das Risiko einer beabsichtigten und versehentlichen Überdosierung im Rahmen ihrer Anwendung. Daraufhin gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das hohe Lebertoxizitätsrisiko im Zusammenhang mit Überdosierungen sowie das komplexe PK-Profil der Präparate nach einer Überdosierung, für die sich das Standardbehandlungsprotokoll für Paracetamol-Vergiftungen als unzureichend erwiesen hat, eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit auf Unionsebene darstellen. Die von den Zulassungsinhabern vorgelegten Argumente und die im Verlauf der erneuten Überprüfung von den Experten vorgebrachten Ansichten konnten die Bedenken des PRAC

hinsichtlich der komplexen PK im Zusammenhang mit Überdosierungen und der Behandlungsoptionen nicht ausräumen.

Der PRAC bestätigte seine Position, dass für eine bessere Charakterisierung der Risiken und eine Ausräumung der Unwägbarkeiten bezüglich der Behandlung von Überdosierungen eine größere Stichprobengröße erforderlich wäre, damit das Modell über eine hinreichende Teststärke verfügt. Des Weiteren sei ein solches mechanistisches Modell innerhalb eines angemessenen Zeitraums nicht zu realisieren.

Der PRAC beurteilte bei der erneuten Überprüfung die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung und gelangte zu dem Schluss, dass es bezüglich ihrer Durchführbarkeit und Wirksamkeit Unwägbarkeiten gebe. Dies gelte insbesondere in Bezug auf die EU-weite Überarbeitung von Behandlungsprotokollen bei der Überdosierung von Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung sowie die potenzielle Schädigung von Patienten, die unnötigerweise mit NAC behandelt würden.

Das Risiko einer schwerwiegenden und potenziell tödlichen Leberschädigung im Falle einer Überdosierung paracetamolhaltiger Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung und Paracetamol/Tramadol-Kombinationen mit veränderter Wirkstofffreisetzung, so die Auffassung, wird durch keine effektiven Maßnahmen zur Risikominimierung ausreichend minimiert, um dieser Gefahr vorzubeugen und sie zu beheben, falls sie auftritt. In Anbetracht der oben genannten Punkte wird davon ausgegangen, dass dieses Risiko durch den Nutzen der Präparate in den zugelassenen Indikationen nicht aufgewogen wird.

Vor dem Hintergrund aller vorstehenden Ausführungen, einschließlich der Konsultationen mit der zweiten Ad-hoc-Expertengruppe sowie der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in ihren detaillierten Begründungen vorgebrachten und mündlich vorgetragenen Argumente, gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung und paracetamol- + tramadolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht länger günstig ist. Dementsprechend empfahl der PRAC, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betreffenden Präparate auszusetzen.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für paracetamolhaltige Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung (siehe Anhang I).
- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit von Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung, als Einzelkomponente oder in Kombination mit Tramadol, in repräsentativen akuten und chronischen Schmerzmodellen dokumentiert worden sei und dass der Nutzen von Paracetamol sowie von Tramadol prinzipiell hinlänglich nachgewiesen sei. Der PRAC berücksichtigte den angegebenen spezifischen Nutzen der Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung: eine geringere Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten (3 statt 4 pro Tag bei den Einzelkomponenten-Präparaten und ein vereinfachtes Regime mit 2 statt 4 Tabletten bei den Kombinationspräparaten).
- Der PRAC prüfte alle vorliegenden eingereichten Daten in Bezug auf eine Überdosierung der paracetamolhaltigen Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung, u. a. über eine beabsichtigte und versehentliche Überdosierung. Diese umfassten die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten und bei der Anhörung vorgebrachten Antworten, die von den beiden betroffenen Zulassungsinhabern vorgelegte Begründung des Antrags auf erneute Überprüfung sowie die Empfehlungen der beiden Gruppen von Experten auf den Gebieten Behandlung von Vergiftungen, Schmerzbehandlung und Pharmakokinetik, veröffentlichte Studien und Spontanmeldungen über Überdosierungen. Darüber hinaus berücksichtigte der PRAC das Risikomanagement bei Paracetamol-Überdosierungen im Allgemeinen, sowohl in der EU als auch weltweit.
- Nach Auffassung des PRAC verschärfen das stark variable PK-Profil bei der Überdosierung von Paracetamol-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung sowie die Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Menge und Formulierung des vom Patienten aufgenommenen Präparats die Schwierigkeiten in Bezug auf eine wirksame Minimierung des Toxizitätsrisikos von Paracetamol.
- Der PRAC stellte des Weiteren fest, dass neben den Unwägbarkeiten dahingehend, wie das Toxizitätsrisiko von Paracetamol minimiert werden kann, das Sicherheitsprofil von Tramadol zusätzliche Herausforderungen bei der Minimierung der Toxizitätsrisiken (z. B. zentralnervöse Wirkungen, hohes Risiko für Krampfanfälle und Nierenversagen) nach Überdosierung eines Paracetamol-Tramadol-Kombinationspräparats mit verzögerter Wirkstofffreisetzung darstellt.
- Außerdem prüfte der PRAC die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer Überdosierung mittels Schulung, Kommunikation und Zugangsbeschränkungen. Er kam zu dem Schluss, dass diese Maßnahmen nicht ausreichend seien, um das Risiko einer beabsichtigten und versehentlichen Überdosierung auf ein vertretbares Maß zu minimieren. Darüber hinaus wurden die Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für eine Leberschädigung nach Überdosierung einer Paracetamol-Formulierung oder eines Paracetamol/Tramadol-Kombinationspräparats mit veränderter Wirkstofffreisetzung als nicht ausreichend wirksam und zuverlässig beurteilt.
- In Anbetracht der verfügbaren Daten, so die Schlussfolgerung des Gremiums, einschließlich der von den Zulassungsinhabern während der erneuten Überprüfung vorgelegten detaillierten Begründungen, lasse sich das Risiko für schwerwiegende Leberschädigungen nach einer Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht auf ein

vertretbares Maß minimieren. Somit könne dieses Risiko nicht durch den Nutzen der Präparate bei der Behandlung von Schmerzen und Fieber aufgewogen werden.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte schlussfolgerte der PRAC daher, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung nicht länger günstig ist und empfahl, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die betreffenden Präparate auszusetzen.

Um eine Aufhebung der Aussetzung zu erreichen, empfahl der PRAC den Zulassungsinhabern, Belege für verhältnismäßige, durchführbare und effektive Maßnahmen zur Minimierung des Risikos für Leberschädigungen infolge einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorzulegen.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Die CMDh prüfte die von einem Zulassungsinhaber (KRKA d.d., Novo mesto) vorgelegten Unterlagen zugunsten seines Präparats und gelangte zu dem Schluss, dass diese keine Auswirkungen auf die Schlussfolgerungen des PRAC haben.

Gesamtschlussfolgerung

Infolgedessen hält die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter und verzögerter Wirkstofffreisetzung nicht länger für günstig.

Gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG empfiehlt die CMDh daher das Ruhen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für paracetamolhaltige Präparate mit veränderter und verzögerter Wirkstofffreisetzung.

Um das Ruhen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen paracetamolhaltiger Arzneimittel mit veränderter und verzögerter Wirkstofffreisetzung aufzuheben, müssen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Belege für verhältnismäßige, durchführbare und effektive Maßnahmen zur Verhütung des Risikos einer Überdosierung und zur Minimierung des Risikos für Leberschädigungen infolge einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorlegen.