

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Dana 30. lipnja 2016., Švedska je pokrenula postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od PRAC-a procjenu utjecaja navedenih potencijalnih problema u pogledu omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže paracetamol s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem, i izdavanje preporuke o tome treba li jedno ili više odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

PRAC je 30. studenog 2017. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Paracetamol je jedan od najčešće upotrebljivanih spojeva u svijetu, te se od 1955. pretežno primjenjuje kao antipiretik ili analgetik. Paracetamol se primjenjuje kod raznih vrsta boli kao što su glavobolja, migrena, dismenoreja, grlobolja, mišićno-koštana bol, bol nakon zubarskih zahvata / vađenja zubi, zubobolja i osteoartritična bol te za liječenje vrućice. Povoljan omjer koristi i rizika lijeka utvrđen je u normalnim uvjetima primjene.

Lijekovi koji sadrže paracetamol s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem, namijenjeni za produljeno djelovanje, dostupni su u nekoliko država članica EU-a. Oni uključuju lijekove u kojima je paracetamol jedini sastojak, odnosno tablete s prilagođenim oslobađanjem koje sadrže 500 mg, 665 mg ili 1000 mg paracetamola, i tablete s 500 mg paracetamola s produljenim oslobađanjem. Nadalje, postoje kombinirani lijekovi s produljenim oslobađanjem koji sadrže 75 mg tramadola i 650 mg paracetamola.

Navedene posebne koristi formulacija s prilagođenim oslobađanjem koje se odnose na smanjenje dnevnog unosa tableta (s četiriju na tri doze dnevno kod lijekova s jednim sastojkom i pojednostavljeni režim s četiriju na dvije tablete za kombinirane lijekove) ne nadmašuju rizik od toksičnosti za jetru u slučaju predoziranja.

Glavni razlog za zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene paracetamola je toksičnost za jetru nakon unosa visokih doza koje premašuju terapijske doze, što može rezultirati smrtnim ishodom ako se ne liječi na odgovarajući način. Paracetamol je lijek s najviše prijava ingestije s toksičnim posljedicama u Ujedinjenoj Kraljevini i nekim drugim zemljama EGP-a (npr. Švedska), te je najčešće sredstvo namjernog samoozljeđivanja. Ako bolesnik nakon predoziranja na vrijeme zatraži hitnu medicinsku pomoć, dostupan je učinkovit antidot, N-acetilcistein (NAC). U većini zemalja usvojene su smjernice kojima se na temelju nomograma utvrđuje treba li bolesnika liječiti N-acetilcisteinom, ovisno o koncentraciji paracetamola u serumu u odnosu na broj proteklih sati između ingestije i krvnih pretraga. Do većine hepatotoksičnih epizoda dolazi zbog zakašnjelog dolaska u bolnicu.

Nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, utvrđeno je 319 spontanih prijava štetnih događaja povezanih s predoziranjem tabletama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola. Od tih 319 slučajeva, gotovo svi slučajevi (98 %) zabilježeni su u Švedskoj (67 %) i Australiji (31 %). Većina se bolesnika oporavila ili im se poboljšalo stanje, dok je u dvaju bolesnika bila potrebna transplantacija jetre. Od 319 slučajeva zabilježeno je pet slučajeva sa smrtnim ishodom. Za sedam slučajeva prijavljeno je da su bili nenamjerni, no nijedan nije bio sa smrtnim ishodom.

Nakon provjere u nacionalnim centrima za kontrolu otrovanja tijekom ovog postupka utvrđena su tri slučaja predoziranja (nijedan sa smrtnim ishodom) lijekom s fiksnom kombinacijom doza tramadola i paracetamola, jer je u prometu samo lijek Doreta SR (produženo oslobađanje). Lijek Diliban Retard još uvijek nije stavljen na tržište u EU-u.

U podacima koje je objavio švedski centar za kontrolu otrovanja opisana je serija slučajeva od 53 bolesnika u kojih je zabilježeno predoziranje tabletama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola od 665 mg (raspon od 10 do 166 g). Uočena je vrlo visoka varijabilnost farmakokinetičkih profila bolesnika koji su se otrovali formulacijama s prilagođenim oslobađanjem. Trajanje apsorpcije i terminalnog poluvijeka u otrovanih bolesnika bili su produljeni, što je u nekim slučajevima rezultiralo dvostrukim vršnim vrijednostima. Zakašnjeli prijelaz linije nomograma za standardno liječenje zabilježen je u 19 % slučajeva. Nakon 24 sata ili kasnije, alanin aminotransferaza (ALT) u serumu premašila je raspon referentne vrijednosti ( $ALT > 50$  IU/L) u 11 bolesnika (21 %). U šest bolesnika iz te skupine razvila se hepatotoksičnost ( $ALT > 1000$  IU/L). Sedam od jedanaest bolesnika s ALT-om iznad referentne vrijednosti liječeno je N-acetilcisteinom unutar osam sati od ingestije, a u triju bolesnika razvila se hepatotoksičnost. PRAC je zaključio da preporuke za liječenje predoziranja temeljene na standardnim formulacijama paracetamola, uključujući korištenje nomograma, nisu odgovarajuće nakon unosa toksičnih doza formulacija s prilagođenim oslobađanjem. Doza je važan čimbenik pri tumačenju podataka o otrovanju paracetamolom. U znanstvenoj zajednici prevladava mišljenje da je osobito teško liječiti slučajeve teškog predoziranja. Inherentna farmakokinetička svojstva tih lijekova s prilagođenim oslobađanjem, kod kojih se jedan dio sadržaja paracetamola trenutno oslobađa, a oslobađanje drugog (većeg) dijela je odgođeno, razlikuju se od formulacija s trenutnim oslobađanjem. To rezultira i različitim farmakokinetičkim profilima kod predoziranja, što je potkrijepljeno dostupnim podacima, uključujući objavljene serije slučajeva. To uključuje neočekivano produljenu izloženost paracetamolu i dvostruke vršne vrijednosti. Ta nepredvidljivost nije dostatno ublažena vrijednostima modeliranja i simulacije koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tvrtka GSK Consumer Healthcare. Nadalje, utjecaj čimbenika rizika kao što su istodobna primjena lijekova ili uzročne bolesti na farmakokinetički profil, osobito na odgođeno i dvostruko stvaranje vršnih vrijednosti, nije u dovoljnoj mjeri poznat da bi se predvidjela rizična populacija i bolje upravljalo slučajevima predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem paracetamola.

U okviru ovog postupka održan je *ad hoc* sastanak stručne skupine na kojem su prisustvovali znanstveni i klinički stručnjaci u liječenju otrovanja. Stručnjaci su imali ista stajališta kao i PRAC u pogledu komplikacija u procjeni i liječenju otrovanja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem i povezanog potencijala za naknadno nastajanje teških oštećenja, a to je uzrokovano dodatnim komplikacijama povezanim s nepredvidljivim profilom oslobađanja paracetamola s prilagođenim oslobađanjem, farmakokinetičkim profilom i teškoćom uspostavljanja i provođenja optimalnog protokola liječenja otrovanja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem. Stručnjaci su također napomenuli da bi trebalo uspostaviti zasebne protokole za liječenje predoziranja paracetamolom s trenutnim oslobađanjem i liječenje predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem ili nepoznatom formulacijom lijeka, te da su postojeći nomogrami mjerodavni samo za formulacije s trenutnim oslobađanjem paracetamola.

Osim zabrinutosti izražene u pogledu formulacija s prilagođenim oslobađanjem koje sadrže paracetamol kao jedini sastojak, stručnjaci su zaključili da liječenje predoziranja kombiniranim lijekovima koji sadrže paracetamol i tramadol izaziva dodatnu zabrinutost. Razlog tome je sigurnosni profil tramadola (npr. konvulzije, povraćanje), za koji je skupina zaključila da bi vrlo vjerojatno predstavljao dodatni izazov u liječenju predoziranja kombiniranim lijekom s produljenim oslobađanjem koji sadrži paracetamol i tramadol.

Tijekom postupka, svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet preporučili su da bi hitne službe u slučaju otrovanja trebale odmah kontaktirati nacionalni centar za kontrolu otrovanja kao dio strategije za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru. Međutim, nije jasno je li takva preporuka izvediva i može li rezultirati učinkovitim smanjenjem rizika na najmanju moguću mjeru u cijelom EU-u s obzirom na različit način rada tih centara u državama članicama EU-a. Nadalje, svi su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložili provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka

nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se prikupili detalji o slučajevima predoziranja paracetamolom i optimiziralo upravljanje procjenom predoziranja. PRAC je također zaključio kako bi, neovisno o zabrinutosti u pogledu izvedivosti i učinkovitosti, nedostaci takvih mjera bili nerazmjerni, pogotovo s obzirom na skromne koristi od tih lijekova.

Visoka varijabilnost farmakokinetičkog profila kod predoziranja lijekom s prilagođenim oslobađanjem paracetamola, kao i stalno prisutne nesigurnosti u pogledu formulacije (paracetamol s trenutnim ili prilagođenim oslobađanjem) i doze koju je bolesnik uzeo, rezultiraju ozbiljnom zabrinutošću u pogledu sigurnosti liječenja predoziranja paracetamolom. Za bolesnika koji se predozirao lijekom s prilagođenim oslobađanjem to znači dulji i složeniji kontakt sa zdravstvenim službama te nesigurnost u pogledu primjene odgovarajućeg liječenja. PRAC smatra da ta nesigurnost nije prihvatljiva s obzirom na ozbiljnost toksičnosti za jetru koja je povezana s predoziranjem paracetamolom. Protokol koji se temelji na sustavnom liječenju N-acetilcisteinom također bi rezultirao nepotrebnim ili pretjeranim liječenjem niza bolesnika N-acetilcisteinom, koje nije razmjerno i prihvatljivo s obzirom na kožne nuspojave kao što su osip, svrbež i crvenilo te gastrointestinalne nuspojave kao što su mučnina i povraćanje, koje su povezane s liječenjem N-acetilcisteinom. Sve te nesigurnosti i utvrđeni nedostaci u vezi s bolesnicima koji su se predozirali paracetamolom dovode u ozbiljnu sumnju izvedivost i pouzdanost preporuka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

PRAC je zaključio da standardni režim liječenja otrovanja paracetamolom, uključujući uporabu nomograma, koji je uspješan u sprječavanju hepatotoksičnosti nakon predoziranja lijekovima s trenutnim oslobađanjem, nije primjeren za liječenje predoziranja formulacijom s prilagođenim oslobađanjem paracetamola. Iako je potvrđeno da bi ponavljanje uzorkovanja plazme prilagođeno bolesniku s ciljem utvrđivanja razine paracetamola i jetrenih enzima, zajedno s prilagođenom primjenom N-acetilcisteina moglo biti dostatno za izbjegavanje teških oštećenja jetre ako se bolesnik na vrijeme obrati hitnoj službi, zbog nedostatka dokaza trenutačno nije moguće utvrditi učinkovit i razmjerni protokol za takav oblik predoziranja.

Nadalje, izvedivost utvrđivanja i provođenja učinkovitih mjera u svim državama članicama EU-a upitna je zbog složenosti upravljanja dvama posebnim protokolima, pomnog praćenja (povećano uzorkovanje krvi) i složenosti prouzročene nesigurnošću u vezi s progutanom formulacijom, štetne za bolesnika s obzirom na rizik od primjene neučinkovitog protokola, te zbog zabrinutosti u pogledu sigurnosti koja se odnosi na nepotrebnu primjenu N-acetilcisteina.

Neovisno o izvedivosti revidiranog protokola za slučajeve predoziranja, PRAC smatra da nije prihvatljivo izlaganje bolesnika takvom revidiranom protokolu bez dostatnih dokaza o njegovoj učinkovitosti. U tom smislu nije podržan prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se s pomoću ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet stekne dodatno iskustvo u pogledu revidiranog protokola koji je predložen.

Dodatne mjere koje su svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložili, koje bi dodatno smanjile rizike povezane s predoziranjem formulacijom s prilagođenim oslobađanjem na najmanju moguću mjeru, su primjerice ažuriranje upute o lijeku, komunikacija zdravstvenim djelatnicima (neposredna komunikacija zdravstvenim djelatnicima, edukacijski materijali), izdavanje lijeka na recept, ograničenje pristupa pakiranju u bočici i veliko blister pakiranje namijenjeno bolesnicima. PRAC je smatrao da te mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru, namijenjene smanjenju rizika od oštećenja jetre nakon predoziranja formulacijom s prilagođenim oslobađanjem paracetamola ili kombinacijom paracetamola i tramadola, nisu dostatno učinkovite i pouzdane. To se posebno odnosi na namjerno predoziranje. Naime, ti se lijekovi već izdaju na liječnički recept u predmetnim državama članicama EU-a, s izuzetkom Portugala, te bi učinak navedenih mjera bio ograničen na Portugal i ne bi dodatno smanjio rizik u drugim državama članicama na najmanju moguću mjeru. Iako ograničenje pakiranja ne bi bilo bez učinka, ono ne bi dostatno ograničilo pristup tim lijekovima te nije vjerojatno

da bi spriječilo predoziranje, osobito namjerno predoziranje. Zaključeno je da mjere za podizanje razine osviještenosti u pogledu rizika od predoziranja (edukativni materijali, informacije o lijeku, označavanje, neposredna komunikacija zdravstvenim djelatnicima) nisu dostatno učinkovite za sprječavanje slučajeva predoziranja, osobito namjernog predoziranja, jer su bolesnicima i zdravstvenim djelatnicima već dostupne opsežne informacije.

Zaključno, složeni farmakokinetički profil nakon predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem paracetamola, kao i činjenica da protokol standardnog liječenja otrovanja paracetamolom nije primjeren za te lijekove, te ozbiljan rizik od hepatotoksičnosti povezan s predoziranjem paracetamolom predstavljaju ozbiljan rizik za javno zdravlje na razini Unije.

Ozbiljnu zabrinutost izazivaju nedostatak učinkovitih mjera kojima bi se u dovoljnoj mjeri spriječili slučajevi predoziranja i nesigurnosti u pogledu izvedivosti i učinkovitosti revidiranih protokola liječenja predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem diljem EU-a, kao i teškoće koje bi to prouzročilo za bolesnike. Smatra se da zabrinutost u pogledu sigurnosti koja se odnosi na ozbiljno i potencijalno smrtonosno oštećenje jetre u slučaju predoziranja formulacijama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola nije dostatno smanjena na najmanju moguću mjeru učinkovitim mjerama za smanjenje rizika s pomoću kojih bi se taj rizik mogao spriječiti i njime moglo upravljati kada se pojavi. PRAC je zaključio da mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu izvedive, učinkovite ni razmjerne. S obzirom na navedeno, koristi od liječenja odobrenih indikacija tim lijekovima ne nadmašuju utvrđenu zabrinutost u pogledu sigurnosti.

Slijedom toga, PRAC smatra da omjer koristi i rizika lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol više nije povoljan.

## **Postupak preispitivanja**

Nakon donošenja preporuke PRAC-a u rujnu 2017., dva nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (GSKCH i KRKA d.d., Novo mesto) zatražili su preispitivanje preporuke te su podnijeli detaljno opisane razloge za preispitivanje. Sazvan je sastanak druge stručne skupine.

### **Rasprava PRAC-a o detaljnim razlozima za preispitivanje**

#### **A. Tablete s prilagođenim oslobađanjem paracetamola**

Nakon razmatranja detaljnih razloga koje je podnio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, PRAC je potvrdio svoje prethodno mišljenje da su dokazi o kliničkoj prednosti tretiranja kronične boli monokomponentnim lijekom s prilagođenim oslobađanjem koji sadrži paracetamol vrlo slabi. Dokazi o djelotvornosti u liječenju akutne boli su čvršći, ali klinička potreba za formulacijama s prilagođenim oslobađanjem nije velika, a navedene koristi lijeka u tim kliničkim okolnostima nisu značajne. Na temelju dostupnih podataka, PRAC u odobrenim indikacijama nije utvrdio postojanje značajnih kliničkih koristi svojstvenih samo formulacijama s prilagođenim oslobađanjem.

S obzirom na dokaze koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, PRAC je tijekom faze preispitivanja raspravljao o dostupnim kliničkim ispitivanjima. PRAC je uvažio ograničenja postojećih ispitivanja, čija izvedba nije bila namijenjena usporedbi utjecaja doze u odnosu na formulaciju na nepredvidljivu farmakokinetiku ili ishod. Dostupni podatci ukazuju na to da su bolesnici s visokim početnim koncentracijama paracetamola izloženi visokom riziku od hepatotoksičnosti. Velika većina ozbiljnih slučajeva prijavljenih pri primjeni formulacije s prilagođenim oslobađanjem paracetamola odnosila se na slučajeve predoziranja s više od 30 g paracetamola (teško predoziranje prema ispitivanju Marks et al, 2017.). Podatci iz ispitivanja koje su proveli Chiew i suradnici (2017.) ukazuju na smanjenje stope hepatotoksičnosti pri primjeni aktivnog ugljena ili povećane doze N-

acetilcisteina. Autori također navode da je kod umjerenog povećanja doze N-acetilcisteina u bolesnika s visokim udjelom paracetamola prisutan zanemariv rizik.

Rumack–Matthewov nomogram izrađen je za jednokratno predoziranje s precizno određenim vremenom ingestije te se njime ne može točno ocijeniti rizik nakon ponovljenog predoziranja, akutnog predoziranja lijekom s produljenim oslobađanjem, ili u slučajevima kada vrijeme ingestije nije poznato ili bolesnici zatraže pomoć nakon više od 24 sata. Do današnjeg dana opisane su odgođena apsorpcija ili dvostruke vršne vrijednosti zabilježene kod formulacija s trenutnim i prilagođenim oslobađanjem paracetamola, koje ovise o progutanoj dozi. Već su utvrđeni nedostaci Rumack–Matthewovog nomograma, što je rezultiralo različitim protokolima liječenja u slučaju istodobne ingestije drugih lijekova (osobito onih koji utječu na pokretljivost želuca) ili u slučajevima kada se ne mogu dobiti informacije od bolesnika (npr. nije poznato vrijeme ingestije).

Nadalje, ocijenjena su iskustva u vezi s protokolom liječenja N-acetilcisteinom i popratne informacije u pogledu farmakokinetike paracetamola u slučajevima predoziranja formulacijama s prilagođenim oslobađanjem iz publikacija s opisanim serijama slučajeva predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem u Australiji, kao što su Graudins i suradnici (2010., 2014.).

PRAC je potvrdio da je potrebna bolja karakterizacija rizika (odnos sa dozom, koncentracijama i toksičnošću), te da je potrebno riješiti problem nesigurnosti u pogledu postupanja s bolesnicima kod predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem paracetamola (npr. odgovarajuće granične vrijednosti za početak liječenja N-acetilcisteinom, doziranje i trajanje liječenja N-acetilcisteinom kao i optimalna vrijednost koncentracije paracetamola koju treba utvrditi). U tom je smislu na sastanku druge stručne skupine izraženo stajalište da model koji nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trenutačno predlažu nije dostatan zbog ograničene veličine uzoraka i dodatnih metodoloških izazova. Kako bi se riješio problem nesigurnosti u liječenju slučajeva predoziranja formulacijama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola potreban je mehanistički model koji bi uzeo u obzir druge relevantne parametre (npr. topljivost paracetamola, kinetiku toksičnog metabolita (NAPQI) i primjenu N-acetilcisteina kao antidota). Stoga PRAC smatra da, s obzirom na veličinu uzorka koja je potrebna kako bi model bio dostatne snage za rješavanje postojećih nesigurnosti, nije moguća izrada takvog mehanističkog modela u prihvatljivom vremenskom roku te bi bolesnici i dalje bili izloženi riziku od predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem.

Potvrđeno je da stopa predoziranja nije ista u svim državama članicama EU-a, što ovisi o različitim čimbenicima (npr. pravni status, obrazac primjene lijekova za ublažavanje boli). Smjernice za liječenje predoziranja također se razlikuju među državama članicama, ovisno o zdravstvenim sustavima. Dostupni podatci jasno ukazuju na to da liječenje N-acetilcisteinom ne bi trebalo prekidati prije utvrđivanja dodatnih koncentracija paracetamola i ALT vrijednosti. U slučajevima kada progutana doza ili vrijeme ingestije nisu poznati ili su uzete različite tvari, uglavnom se odmah počinje s liječenjem N-acetilcisteinom.

U literaturi je dostupno samo nekoliko ispitivanja koja istražuju usklađenost sa smjernicama za liječenje, no većina ih je provedena s formulacijama s trenutnim oslobađanjem, i to uglavnom u Australiji. Međutim, ispitivanje koje su proveli Carroll i suradnici (2015.) u kojem se istraživao utjecaj promjene smjernica za liječenje predoziranja u Ujedinjenoj Kraljevini pokazalo je da se liječenje jednog dijela bolesnika već provodi na osnovi svakog zasebnog slučaja, neovisno o postojećim smjernicama za liječenje u Ujedinjenoj Kraljevini.

Tijekom preispitivanja uspoređena je učinkovitost revidiranog protokola liječenja s postojećim standardnim protokolom liječenja koji se primjenjuje u liječenju predoziranja paracetamolom s trenutnim oslobađanjem u cilju sprječavanja hepatotoksičnosti uzrokovane paracetamolom. Druga *ad hoc* stručna skupina raspravljala je o mjerilu učinkovitosti izmijenjenog modela ili novih smjernica za

liječenje predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem, međutim zaključeno je da uzorak (100 bolesnika) nije dovoljno velik. PRAC je bio suglasan sa stajalištima *ad hoc* stručne skupine.

Uvažavajući činjenicu da bi se mogla provesti prilagodba postojećih smjernica za liječenje predoziranja, PRAC je smatrao da bi izrada zajedničkog protokola rezultirala pretjeranim izlaganjem određenih bolesnika N-acetilcisteinu i rizicima koji proizlaze iz primjene N-acetilcisteina (npr. preosjetljivost, uključujući anafilaktički šok).

Kao dio strategije za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet preporučili su da bi hitne službe u slučaju otrovanja trebale odmah kontaktirati nacionalni centar za kontrolu otrovanja. Međutim, nakon razmatranja izvedivosti te preporuke PRAC je zaključio da ne bi rezultirala učinkovitim smanjenjem rizika na najmanju moguću mjeru u cijelom EU-u s obzirom na razlike u radu tih centara u državama članicama EU-a.

Nadalje, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložili su provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se prikupili detalji o slučajevima predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem i optimiziralo liječenje predoziranja.

PRAC je također zaključio da su navedeni prijedlozi upitne izvedivosti i učinkovitosti, te da ne bi bili učinkoviti u sprječavanju rizika od hepatotoksičnosti nakon namjernog ili slučajnog predoziranja. PRAC je razmotrio ostale mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru predložene u okviru postupka preispitivanja (npr. školski programi, ograničenje vrste i veličine pakiranja, edukacijski materijali i neposredna komunikacija zdravstvenim djelatnicima), ali je zaključio da one ne bi bile dostatne ni primjerene za odgovarajuće smanjenje rizika od namjernog i nenamjernog predoziranja i posljedičnog rizika od hepatotoksičnosti na najmanju moguću mjeru.

## **B. Tablete s produljenim oslobađanjem tramadola/paracetamola**

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili su pregled literature kako bi dokazali kliničke koristi od kombinacije tramadola i paracetamola s prilagođenim oslobađanjem u liječenju boli. Tablete s prilagođenim oslobađanjem tramadola/paracetamola indicirane su za liječenje stanja umjerene i teške boli. U tom pregledu referentne literature dvije najrelevantnije publikacije bile su istraživanje učinkovitosti formulacije s prilagođenim oslobađanjem tramadola/paracetamola kod akutne boli donjeg dijela leđa (Lasko i suradnici, 2012.), i istraživanje kronične boli u donjem dijelu leđa (Lee i suradnici, 2013.). PRAC je potvrdio da formulacije s prilagođenim oslobađanjem mogu omogućiti odgovarajuću kontrolu boli, a smanjeno doziranje umanjuje mogućnost medikacijskih pogrešaka i poboljšava suradnju bolesnika. Međutim, s obzirom na rizike povezane s tim lijekovima, PRAC nije mogao utvrditi indikaciju povezanu sa značajnim kliničkim koristima svojstvenima samo formulacijama s prilagođenim oslobađanjem tramadola/paracetamola.

Na *ad hoc* sastanku stručne skupine sazvanom tijekom preispitivanja stručnjaci su zaključili da su jedine skupine bolesnika koje bi mogle imati koristi od kombiniranih lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol i tramadol one pogođene kroničnom boli i prekidima spavanja zbog boli. S druge strane, stručnjaci su također uzeli u obzir činjenicu da u tim kliničkim okolnostima nema dostatnih dokaza koji bi potkrijepili dodanu vrijednost formulacije s prilagođenim oslobađanjem tramadola/paracetamola u odnosu na druge oblike liječenja takve populacije ili bilo koje druge skupine bolesnika. PRAC je bio suglasan sa stajalištima stručnjaka.

S obzirom na različitosti u težini stanja, moguće su razlike u riziku od samoubojstva između tih dviju populacija bolesnika pri primjeni ove fiksne kombinacije doza s tramadolom nasuprot monokomponentnom lijeku s prilagođenim oslobađanjem koji sadrži paracetamol. Također treba uzeti u obzir da bi mogla postojati i podskupina osoba koje zloupotrebljavaju tramadol, s različitim rizikom

od samoubojstva. Nadalje, s obzirom na prisutnu komponentu opioida, postoji rizik od nenamjernog predoziranja. Također je zabilježeno da je Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Država prepoznala opasnosti izdavanja kombinacije paracetamola i opioida na recept, te je u siječnju 2014. uvela fiksnu količinu paracetamola koja je odobrena po doznoj jedinici te kombinacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pozivao se na ograničeni broj prijavljenih slučajeva predoziranja fiksnom kombinacijom doza. Međutim, to treba postaviti u kontekst ograničene izloženosti.

Nadalje, PRAC je potvrdio da unatoč razlici između ciljne populacije i kliničkih okolnosti fiksna kombinacija doza paracetamola i tramadola s prilagođenim oslobađanjem može rezultirati teškim predoziranjem s obzirom na hepatotoksičnost paracetamola i toksičnost tramadola (npr. učinci na središnji živčani sustav koji uključuju visok rizik od napadaja i zatajenje bubrega). Zbog kombinacije s tramadolom, liječenje takvih predoziranja čak je u većoj mjeri nepredvidljivo i složenije nego samo kod paracetamola s prilagođenim oslobađanjem.

PRAC se složio s ishodom *ad hoc* sastanka stručne skupine sazvanog tijekom preispitivanja na kojem su stručnjaci zaključili da se farmakokinetički model razvijen za paracetamol kao jedini sastojak ne može ekstrapolirati na kombinaciju paracetamola i tramadola. Kako bi se riješio problem nesigurnosti u liječenju predoziranja kombinacijama lijekova potreban je zaseban modelna temelju odgovarajućih podataka.

PRAC je razmotrio druge mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio za sprječavanje rizika povezanog s predoziranjem tom kombinacijom, kao što su ažuriranje informacija o lijeku kako bi sadržavale ozbiljnija upozorenja u pogledu bolesnika izloženih riziku i kombinirane primjene drugih lijekova koji sadrže paracetamol, neposredna komunikacija zdravstvenim djelatnicima, ograničenje dostupnosti određenih vrsta pakiranja (tj. bočica) i ograničenje dostupne veličine pakiranja (najviše 48 tableta). Iako nisu prijavljeni slučajevi predoziranja u djece mlađe od 12 godina, PRAC je zamijetio da je rizik od nenamjernog predoziranja lijekom Doreta SR u toj populaciji bolesnika minimalan zbog npr. ograničene primjene u djece i pakiranja koje djeci otežava otvaranje. Sveukupno gledajući, zaključeno je da predložene mjere nisu bile dostatne ni primjerene za odgovarajuće smanjenje rizika od namjernog i nenamjernog predoziranja na najmanju moguću mjeru. U pogledu malih veličina pakiranja, iako je to mogla biti učinkovita mjera ograničavanja dostupnosti, ona ne bi bila odgovarajuća kod lijekova koji se uglavnom primjenjuju kod kronične boli.

### **Zaključci o omjeru koristi i rizika nakon postupka preispitivanja**

Nastavno na pregled svih dostavljenih podataka u pogledu lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol i lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol/tramadol, osobito rizika od namjernog i slučajnog predoziranja povezanog s njihovom primjenom, PRAC je zaključio da ozbiljni rizik od hepatotoksičnosti povezan s predoziranjem i složeni farmakokinetički profil tih lijekova nakon predoziranja, zbog kojih standardni protokol liječenja otrovanja paracetamolom nije primjeren, predstavljaju ozbiljan rizik za javno zdravlje na razini Unije. Argumenti koje su predstavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i stajališta stručnjaka iznesena tijekom faze preispitivanja nisu umanjili zabrinutosti PRAC-a u pogledu složene farmakokinetike uočene kod predoziranja te mogućnosti liječenja.

PRAC je potvrdio svoje mišljenje da je za bolju karakterizaciju rizika i rješavanje nesigurnosti u pogledu liječenja predoziranja potreban veći uzorak kako bi model bio dostatne snage te da nije moguća izrada takvog mehanističkog modela u prihvatljivom vremenskom roku.



PRAC je tijekom postupka preispitivanja ocijenio predložene mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru te je zaključio da postoje nesigurnosti u pogledu njihove izvedivosti i učinkovitosti, posebice u vezi s revidiranim protokolima liječenja predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem diljem EU-a i mogućim štetnim posljedicama izazvanima nepotrebnim i pretjeranim izlaganjem bolesnika N-acetilcisteinu.

Smatra se da ozbiljno i potencijalno smrtonosno oštećenje jetre u slučaju predoziranja formulacijama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola i paracetamola/tramadola nije moguće dostatno smanjiti na najmanju moguću mjeru učinkovitim mjerama za smanjenje rizika s pomoću kojih bi se taj rizik mogao spriječiti i njime moglo upravljati kada se pojavi. S obzirom na sve prethodno navedeno, smatra se da u odobrenim indikacijama koristi ne nadmašuju rizik.

Stoga, s obzirom na sve prethodno navedeno, uključujući savjetovanje s drugom *ad hoc* stručnom skupinom i argumente koje su u detaljnim razlozima i usmenom obrazloženju predstavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol i paracetamol/tramadol više nije povoljan te je preporučio obustavu odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova.

## Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem (vidjeti prilog I.).
- PRAC je zamijetio da je učinkovitost paracetamola s prilagođenim oslobađanjem, kao jedinog sastojka ili u kombinaciji s tramadolom, dokumentirana u odgovarajućim modelima akutne i kronične boli, te da su općenite koristi paracetamola kao i tramadola dobro poznate. PRAC je zamijetio da su navedene posebne koristi formulacija s prilagođenim oslobađanjem koje se odnose na smanjenje dnevnog unosa tableta; s četiriju na tri doze dnevno kod lijekova s jednim sastojkom, te pojednostavljeni režim s četiriju na dvije tablete za kombinirane lijekove.
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke koji se odnose na predoziranje lijekovima s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol, uključujući namjerno i slučajno predoziranje. U to su uključeni i odgovori koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet pružili u pisanom obliku i usmenim obrazloženjima, razlozi za preispitivanje koje su dostavila dva predmetna nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i savjeti dviju skupina stručnjaka u liječenju otrovanja, liječenju boli i farmakokinetici, objavljena ispitivanja i spontane prijave predoziranja. PRAC je također razmotrio i upravljanje rizikom od predoziranja paracetamolom općenito, u EU-u i diljem svijeta.
- PRAC je zaključio da visoka varijabilnost farmakokinetičkog profila kod predoziranja formulacijama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola i nesigurnosti povezane s količinom i formulacijom lijeka koji je bolesnik progutao, povećavaju izazove u pogledu učinkovitog smanjenja rizika od toksičnosti paracetamola na najmanju moguću mjeru.
- PRAC je također zamijetio kako je, pored nesigurnosti u pogledu načina smanjenja rizika od toksičnosti paracetamola na najmanju moguću mjeru, zaključeno da sigurnosni profil tramadola predstavlja dodatne izazove u vezi sa smanjenjem rizika od toksičnosti nakon predoziranja kombiniranim lijekom s produljenim oslobađanjem koji sadrži paracetamol i tramadol (npr. učinci na središnji živčani sustav, visoki rizik od napadaja i zatajenja bubrega).
- PRAC je također razmotrio predložene mjere za smanjenje rizika od predoziranja na najmanju moguću mjeru edukacijom, komunikacijom i ograničavanjem dostupnosti te je zaključio da te mjere ne bi bile dostatne za smanjenje rizika od namjernog i slučajnog predoziranja na prihvatljivu razinu. Nadalje, zaključeno je da mjere za smanjenje rizika na najmanju moguću mjeru namijenjene smanjenju rizika od oštećenja jetre nakon predoziranja formulacijom s prilagođenim oslobađanjem paracetamola ili kombinacijom paracetamola i tramadola nisu dostatno učinkovite i pouzdane.
- S obzirom na dostupne podatke, uključujući detaljne razloge koje su tijekom postupka preispitivanja podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Odbor je zaključio da se rizik od teškog oštećenja jetre nakon predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol ne može smanjiti na najmanju moguću mjeru na odgovarajući način kako bi koristi tih lijekova u liječenju boli i vrućice nadmašivale taj rizik.

Stoga je, s obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC zaključio da omjer koristi i rizika lijekova s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol više nije povoljan te je preporučio obustavu odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova.

Kako bi se povukla obustava, PRAC preporučuje da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostave dokaze o razmjernim, izvedivim i učinkovitim mjerama za smanjenje rizika od oštećenja jetre na najmanju moguću mjeru nakon namjernog ili slučajnog predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol.

## **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CMDh je razmotrio dokumentaciju koju je u prilog svog lijeka dostavio jedan od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (KRKA d.d., Novo mesto) te je zaključio da ne utječe na zaključke PRAC-a.

### ***Opći zaključak***

Slijedom navedenog, CMDh smatra da omjer koristi i rizika lijekova s prilagođenim i produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol nije povoljan.

Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CMDh preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove s prilagođenim i produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol.

Kako bi se povukla obustava odobrenja za lijekove s prilagođenim i produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju pružiti dokaze o razmjernim, izvedivim i učinkovitim mjerama za sprječavanje rizika od predoziranja i smanjenje rizika od oštećenja jetre na najmanju moguću mjeru nakon namjernog ili slučajnog predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol.