

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Zweden zette op 30 juni 2016 een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van middelen met gereguleerde of verlengde afgifte die paracetamol bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning(en) voor het in de handel brengen van deze middelen moet(en) worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 30 november 2017 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CMD(h), in overeenstemming met artikel 107k van Richtlijn 2001/83/EG.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Paracetamol is wereldwijd een van de meest gebruikte verbindingen en is sinds 1955 het belangrijkste antipyreticum en analgeticum. Paracetamol wordt gebruikt bij verschillende soorten pijn zoals hoofdpijn, migraine, dysmenorroe, keelpijn, skeletspierstelselpijn, pijn na tandheelkundige procedures/tandextractie, kiespijn en pijn als gevolg van osteoartritis alsook tegen koorts. Onder normale gebruiksomstandigheden heeft paracetamol een aangetoond gunstig baten-risicoprofiel.

Paracetamol bevattende middelen met gereguleerde of verlengde afgifte, bedoeld om de werking te verlengen, zijn in verschillende EU-lidstaten verkrijgbaar. Dit zijn onder andere middelen met paracetamol als enige bestanddeel, namelijk tabletten met gereguleerde afgifte (MR) die 500 mg, 665 mg of 1000 mg paracetamol bevatten, en tabletten met verlengde afgifte die 500 mg paracetamol bevatten. Verder zijn er combinatiemiddelen met verlengde afgifte verkrijgbaar die 75 mg/650 mg tramadol/paracetamol bevatten.

De geclaimde specifieke voordelen van de MR-formuleringen hebben betrekking op een verlaging van de dagelijkse inname (van 4 naar 3 keer per dag voor de middelen met één enkel bestanddeel, en het vereenvoudigde doseringsschema van 2 in plaats van 4 tabletten voor de combinatiemiddelen), maar die wegen niet op tegen de risico's van levertoxiciteit in geval van overdosering.

Het belangrijkste veiligheidsrisico bij paracetamol is levertoxiciteit na inname van hoge, supra-therapeutische doses, die zonder afdoende behandeling fataal kan zijn. Paracetamol is in het Verenigd Koninkrijk en enkele andere EER-landen (waaronder Zweden) het meest gemelde geneesmiddel bij toxische inname van een geneesmiddel en is het meest gebruikte geneesmiddel bij opzettelijke zelfbeschadiging. Als de patiënt zich na overdosering op tijd presenteert op de afdeling spoedeisende hulp, is er een effectief antidotum beschikbaar – N-acetylcysteïne (NAC). De meeste landen hebben richtlijnen vastgesteld op basis van een nomogram om te bepalen of de patiënt met NAC moet worden behandeld of niet, waarbij de serumconcentratie van paracetamol wordt afgezet tegen het aantal uren tussen de inname en het bloedonderzoek. De meeste episoden van hepatotoxiciteit treden op als gevolg van een late presentatie in het ziekenhuis.

Voor paracetamoltabletten met MR werden sinds de verlening van de handelsvergunning 319 spontane gevallen van overdosering gemeld. De meeste van deze 319 gevallen (98%) waren afkomstig uit Zweden (67%) en Australië (31%). De meeste patiënten herstelden of vertoonden een verbetering, terwijl twee patiënten een levertransplantatie moesten ondergaan. Van de 319 gemelde gevallen waren er vijf fataal. In zeven gevallen was de overdosering onbedoeld maar geen van deze gevallen was fataal.

Naar aanleiding van een onderzoek bij nationale vergiftigingencentra tijdens deze procedure werden drie gevallen van overdosering vastgesteld (waarvan geen enkele fataal was) bij vastedosiscombinatiemiddelen van tramadol/paracetamol, aangezien alleen Doreta SR in de handel wordt gebracht. Diliban retard is in de EU nog niet in de handel.

Gegevens gepubliceerd door het Zweedse vergiftigingscentrum beschrijven een reeks van 53 patiënten bij wie een overdosering met paracetamol 665 mg met MR (bereik 10-166 g) werd gemeld. Er werd een zeer grote variabiliteit waargenomen in de PK-profielen van patiënten bij wie een vergiftiging met MR-formuleringen optrad. Zowel de absorptieduur als de terminale halfwaardetijd waren verlengd bij de patiënten met vergiftiging, wat soms resulteerde in dubbele pieken. In 19% van de gevallen werd een late kruising van de standaardbehandelingsnomogram waargenomen. Bij elf patiënten (21%) was de serum-alanineaminotransferase (ALT) na 24 uur of later hoger dan de referentiewaarden (ALT >50 IE/L). Bij zes van deze patiënten trad hepatotoxiciteit op (ALT >1000 IE/L). Zeven van de elf patiënten met een ALT hoger dan de referentiewaarden werden binnen acht uur na inname behandeld met NAC; bij drie van hen trad hepatotoxiciteit op. Het PRAC concludeerde dat de behandelingsaanbevelingen voor overdosering op basis van standaard paracetamol-formuleringen, waaronder het gebruik van het nomogram, ontoereikend zijn na inname van toxische doses MR-formuleringen. De dosering is een belangrijke factor bij het interpreteren van gegevens over vergiftiging met paracetamol. Men is het er in de wetenschappelijke gemeenschap over eens dat zware overdoseringen bijzonder moeilijk te behandelen zijn. Inherente PK-eigenschappen van deze middelen met MR, waarbij één deel van de paracetamol onmiddellijk wordt afgegeven en het andere (grootste) deel met een vertraagde afgifte wordt afgegeven, wijken af van die van formuleringen met onmiddellijke afgifte (IR). Dit laat zich ook vertalen in verschillende PK-profielen bij overdosering, wat wordt ondersteund door beschikbare gegevens waaronder gepubliceerde gevallenreeksen. Hieronder vallen ook onverwacht verlengde blootstelling aan paracetamol en dubbele pieken. Deze onvoorspelbaarheid werd niet voldoende weggenomen door de modellerings- en simulatiemaatregelen die vergunninghouder GSK Consumer Healthcare overlegde. Verder is het effect van risicofactoren zoals comedatie of onderliggende ziekten op het PK-profiel, met name de vertraagde absorptie en het ontstaan van dubbele pieken, niet duidelijk genoeg om de populatie die een risico loopt te kunnen voorspellen en de gevallen van overdosering met middelen die paracetamol met MR bevatten beter te kunnen behandelen.

In het kader van deze procedure vond een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen plaats met wetenschappelijke en klinische deskundigen op het gebied van de behandeling van vergiftiging. De deskundigen waren dezelfde mening toegedaan als het PRAC wat betreft de complicaties met betrekking tot de beoordeling en behandeling van vergiftiging door paracetamol met MR en het daaropvolgende gerelateerde potentieel voor ernstige schade, die het gevolg zijn van het onvoorspelbare afgifteprofiel van paracetamol met MR, het PK-profiel en de problemen bij het vaststellen en ten uitvoer leggen van een optimaal behandelprotocol wanneer vergiftiging met paracetamol met MR gepaard gaat met bijkomende complicaties. De deskundigen merkten ook op dat aparte protocollen moeten worden ingevoerd voor de behandeling van overdosering met paracetamol met IR en overdosering met paracetamol met MR of een onbekende formulering, en dat de huidige nomogrammen alleen relevant zijn voor paracetamolformuleringen met IR.

Naast de bezorgdheid over MR-formuleringen met paracetamol als enig bestanddeel concludeerden de deskundigen dat de behandeling van overdosering met combinatiemiddelen met paracetamol/tramadol aanleiding is voor verdere bezorgdheid. Dit is het gevolg van het veiligheidsprofiel van tramadol (bijvoorbeeld convulsies, braken), dat volgens de deskundigengroep zeer waarschijnlijk bijkomende uitdagingen meebrengt voor de behandeling van overdosering met een combinatiemiddel met verlengde afgifte dat paracetamol en tramadol bevat.

Tijdens de procedure adviseerden alle vergunninghouders in het kader van de risicobeperkende strategie dat de medische noodhulpdiensten in geval van vergiftiging onmiddellijk contact opnemen met de nationale vergiftigingscentra. Het is echter onduidelijk of een dergelijke aanbeveling haalbaar is en zal leiden tot doeltreffende risicobeperkende maatregelen in de hele EU, aangezien deze centra in de verschillende EU-lidstaten niet op dezelfde manier opereren. Daarnaast stelden alle

vergunninghouders voor om een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening (PASS) uit te voeren om gegevens te verzamelen over gevallen van overdosering met paracetamol en om de behandeling van overdosering te optimaliseren. Het PRAC was ondanks de bezorgdheid over de haalbaarheid en doeltreffendheid ook van oordeel dat de tekortkomingen van dergelijke maatregelen niet proportioneel zouden zijn, vooral met het oog op de bescheiden voordelen van deze geneesmiddelen.

De grote variabiliteit in het PK-profiel van overdosering met een middel dat paracetamol met MR bevat, en de voortdurend aanwezige onzekerheden omtrent de formulering (paracetamol met IR of MR) en de dosis die de patiënt heeft ingenomen, leiden tot ernstige veiligheidsrisico's bij de behandeling van overdosering met paracetamol. Voor de individuele patiënt die een overdosis van een middel met MR heeft ingenomen, leidt dit tot langer en complexer contact met diensten voor gezondheidszorg en de onzekerheid of een toereikende behandeling kan worden aangeboden. Het PRAC acht deze onzekerheid niet aanvaardbaar vanwege de ernst van levertoxiciteit in verband met overdosering met paracetamol. Een protocol op basis van een systematische behandeling met NAC zou er ook toe leiden dat een aantal patiënten onnodig wordt behandeld of overbehandeld met NAC, wat niet proportioneel en niet aanvaardbaar is vanwege het optreden van huidreacties zoals uitslag, jeuk en flushing en gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en braken die in verband worden gebracht met de behandeling met NAC. Al deze onzekerheden en de vastgestelde nadelen voor patiënten die een overdosis paracetamol hebben ingenomen, doen ernstige twijfel rijzen over de haalbaarheid en betrouwbaarheid van de door de vergunninghouders voorgestelde aanbevelingen.

Het PRAC concludeerde dat het standaard behandelingsschema voor vergiftiging met paracetamol, waaronder het gebruik van het nomogram, dat succesvol was bij de preventie van hepatotoxiciteit na overdoses met IR, ontoereikend is voor de behandeling van een overdosis met een MR-formulering met paracetamol. Er werd erkend dat herhaalde, op de patiënt afgestemde bloedplasmamonsters om de concentraties paracetamol en leverenzymen te bepalen, in combinatie met op de patiënt afgestemde toediening van NAC, voldoende kunnen zijn om ernstige leverschade te voorkomen, maar als de patiënt zich op tijd bij de spoedeisende hulp presenteert, is het momenteel niet mogelijk om een effectief en proportioneel overdosisprotocol voor een dergelijke overdosering vast te stellen vanwege een gebrek aan bewijs.

Verder is het twijfelachtig of het haalbaar is om in alle EU-lidstaten effectieve maatregelen vast te stellen en uit te voeren, vanwege de complexiteit die voortvloeit uit het hanteren van twee specifieke protocollen, nauwlettende controle (meer bloedafnames) en de complexiteit in verband met onzekerheid over de vraag of de gebruikte formulering schadelijk is voor de patiënt vanwege het risico dat geen effectief protocol wordt gehanteerd en vanwege de veiligheidsrisico's in verband met de onnodige toediening van NAC.

Ondanks de haalbaarheid van een herzien overdosisprotocol acht het PRAC het niet aanvaardbaar de patiënten aan een dergelijk herzien protocol bloot te stellen zonder voldoende bewijs voor de werkzaamheid. In dit verband werd het voorstel van de vergunninghouders om met dit voorgestelde herziene protocol verdere ervaring op te doen door middel van een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening niet onderschreven.

Alle vergunninghouders stelden extra maatregelen voor om het risico in verband met overdosering met MR-formuleringen verder te beperken, zoals een aangepaste bijsluiter, een schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC, voorlichtingsmateriaal), de voorschrijfstatus en beperkte toegang tot flesverpakkingen en grote blisterverpakkingen voor de patiënten. Het PRAC achtte deze risicobeperkende maatregelen, die bedoeld zijn om het risico op leverschade na overdosering met een MR-formulering met paracetamol of de combinatie paracetamol en tramadol te beperken, niet effectief en betrouwbaar genoeg, vooral met het oog op opzettelijke overdosering. Aangezien het middel al receptplichtig is in de betrokken EU-lidstaten behalve in Portugal, zou het effect van deze maatregel

beperkt blijven tot Portugal en zou het risico in andere EU-lidstaten er niet verder door worden verlaagd. De beperking van de verpakkingsgrootte zou wel enig effect hebben maar zou de toegang tot deze geneesmiddelen onvoldoende beperken en zou overdosering, met name opzettelijke overdosering, waarschijnlijk niet voorkomen. De maatregelen ter bevordering van de bewustwording van het risico op overdosering (voorlichtingsmateriaal, productinformatie, etikettering, DHPC) werden niet effectief geacht ter voorkoming van overdosering, met name opzettelijke overdosering, aangezien er reeds uitgebreide informatie voor patiënten en professionele zorgverleners voorhanden is.

Concluderend wordt gesteld dat het complexe PK-profiel na overdosering met geneesmiddelen die paracetamol met MR bevatten en het feit dat het standaardbehandelprotocol voor vergiftiging met paracetamol voor deze middelen ontoereikend is alsook het ernstige risico op hepatotoxiciteit in verband met overdosering met paracetamol een ernstig risico vormen voor de volksgezondheid op EU-niveau.

Het ontbreken van effectieve maatregelen om gevallen van overdosering op toereikende wijze te voorkomen, de onzekerheden met betrekking tot de haalbaarheid en doeltreffendheid van herziene behandelprotocollen voor MR-overdosering in de hele EU en de nadelen die ze voor patiënten zouden veroorzaken, zijn ernstige punten van zorg. Men is van oordeel dat dit veiligheidsrisico met betrekking tot ernstige en mogelijk fatale leverschade bij overdosering met MR-formuleringen die paracetamol bevatten niet voldoende wordt beperkt met effectieve risicobeperkende maatregelen ter voorkoming en behandeling van dit probleem. Het PRAC acht de door de vergunninghouders voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet haalbaar, doeltreffend en proportioneel. Gezien het bovenstaande wogen de voordelen van deze middelen voor de behandeling van de goedgekeurde indicaties niet op tegen het vastgestelde veiligheidsrisico.

Het PRAC is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten niet gunstig meer is.

## **Heronderzoeksprocedure**

Nadat het advies van het PRAC in september 2017 was vastgesteld, verzochten twee vergunninghouders (GSKCH en KRKA d.d., Novo mesto) om een heronderzoek van de aanbevelingen en overlegden ze gedetailleerde redenen voor het heronderzoek. Er werd een tweede bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen belegd.

### **Discussie van het PRAC over de gedetailleerde redenen voor heronderzoek**

#### **A. Paracetamoltabletten met gereguleerde afgifte**

Na de door de vergunninghouder ingediende gedetailleerde redenen voor heronderzoek te hebben beoordeeld, bevestigde het PRAC zijn eerdere standpunt dat het bewijs van klinisch voordeel van paracetamol met MR bestaande uit één component bij chronische pijn zeer zwak is. Het bewijs van de werkzaamheid bij acute pijn is robuuster maar de klinische behoefte aan een formulering met gereguleerde afgifte is minder groot en de geclaimde voordelen van het geneesmiddel zijn niet substantieel voor deze klinische setting. Op basis van de beschikbare gegevens vond het PRAC in de goedgekeurde indicaties geen substantieel klinisch voordeel specifiek voor de MR-formulering.

Het PRAC besprak de beschikbare klinische onderzoeken tijdens de heronderzoeksfase met het oog op de door de vergunninghouder ingediende redenen. Het PRAC erkende de beperkingen van de bestaande onderzoeken aangezien deze niet waren ontworpen om het effect van de dosering op een onvoorspelbare PK of uitkomst te vergelijken met het effect van de formulering. De beschikbare gegevens duiden erop dat het de patiënten met hoge oorspronkelijke concentraties paracetamol zijn die geacht worden een hoog risico op hepatotoxiciteit te lopen. Het overgrote deel van de ernstige

gevallen die werden gemeld voor MR-formuleringen met paracetamol, had betrekking op overdosering met meer dan 30 g paracetamol (wat door Marks *et al.* (2017) als een hoge overdosering wordt beschouwd). Gegevens uit het onderzoek door Chiew *et al.* (2017) wijzen erop dat de mate van hepatotoxiciteit afneemt wanneer geactiveerde kool of verhoogde doses NAC aan patiënten worden toegediend. De auteurs stellen ook dat het risico van bescheiden verhogingen van de dosis NAC bij patiënten met een hoge verhouding paracetamol verwaarloosbaar is.

Het nomogram van Rumack-Matthew werd ontwikkeld voor enkelvoudige overdosering uitgaande van een precies tijdstip van inname en kan niet worden gebruikt voor een nauwkeurige schatting na herhaalde overdoseringen, acute overdosering van een middel met verlengde afgifte, of wanneer het tijdstip van inname niet bekend is of patiënten zich pas na meer dan 24 uur aandienen. Tot op heden werden vertraagde absorptie of dubbele pieken beschreven die afhankelijk van de ingenomen dosis zowel bij IR- als MR-formuleringen met paracetamol werden waargenomen. De tekortkomingen van het nomogram van Rumack-Matthew werden reeds eerder vastgesteld en leidden tot andere behandelprotocollen bij gelijktijdige inname van andere middelen (vooral middelen die van invloed zijn op de maagmotiliteit) of wanneer er geen informatie van de patiënten kan worden verkregen (bijvoorbeeld wanneer het tijdstip van inname niet bekend is).

Daarnaast werden publicaties waarin gevallenreeksen van overdosering met paracetamol met gereguleerde afgifte in Australië werden beschreven, waaronder Graudins *et al.* (2010, 2014), beoordeeld met het oog op de ervaring met het behandelprotocol voor NAC en ondersteunende informatie over de PK van paracetamol bij overdosering met MR-formuleringen.

Het PRAC erkende dat er behoefte is aan een betere karakterisering van het risico (het verband met de dosering, de concentraties en de toxiciteit) en dat onzekerheden over de behandeling van patiënten met overdosering met middelen die paracetamol met MR bevatten moeten worden weggenomen (bijvoorbeeld door vaststelling van de juiste drempel om te starten met de toediening van NAC, de dosering en duur van de behandeling met NAC en de optimale concentratie paracetamol). In dit verband werd tijdens de tweede bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen naar voren gebracht dat het momenteel door de vergunninghouder voorgestelde model ontoereikend was vanwege de beperkte onderzoekspopulatie en andere methodologische uitdagingen. Om onzekerheden omtrent de behandeling van gevallen van overdosering met de MR-formulering met paracetamol weg te nemen, zou een mechanistisch model nodig zijn waarin rekening wordt gehouden met andere relevante parameters (bijvoorbeeld de oplosbaarheid van paracetamol en de kinetiek van het toxische metaboliet (NAPQUI) en van NAC als antidotum). Het PRAC is derhalve van oordeel dat vanwege de onderzoekspopulatie die nodig is voor een model dat gedegen genoeg is om de huidige onzekerheden weg te nemen, een dergelijk mechanistisch model niet binnen een redelijk tijdsbestek kan worden ontwikkeld en dat patiënten nog steeds zouden worden blootgesteld aan het risico op overdosering met paracetamol met MR.

Er wordt erkend dat het percentage overdoseringen niet in alle EU-lidstaten hetzelfde is, afhankelijk van verschillende factoren (zoals rechtspositie, gebruikspatroon voor pijnstillers). De behandelingsrichtlijnen voor overdosering verschillen ook per lidstaat, afhankelijk van het zorgstelsel. Uit de beschikbare gegevens komt duidelijk naar voren dat de behandeling met NAC niet mag worden stopgezet voordat de extra concentratie paracetamol en de ALT-waarde zijn bepaald. In gevallen waarbij de ingenomen dosis of het tijdstip van inname niet bekend is of verschillende stoffen werden ingenomen, wordt de behandeling met NAC meestal onmiddellijk gestart.

In de literatuur wordt in slechts weinig studies onderzocht of de behandelingsrichtlijnen worden gevolgd, en het betreft hierbij meestal studies die werden uitgevoerd met IR-formuleringen en voornamelijk in Australië. Uit het onderzoek van Carroll *et al.* (2015) waarin de invloed van de

overgang naar Britse behandelingsrichtlijnen voor overdosering werd onderzocht, bleek dat een deel van de patiënten al per geval wordt behandeld, los van bestaande Britse behandelingsrichtlijnen.

Tijdens het heronderzoek werd een vergelijking gemaakt tussen de doeltreffendheid van het herziene behandelprotocol en die van een standaard vastgesteld behandelprotocol voor de behandeling van overdosering met paracetamol met IR voor het voorkomen van paracetamol-gerelateerde hepatotoxiciteit. De meting van de doeltreffendheid van een gewijzigd model of nieuwe richtlijnen voor de behandeling van overdosering met paracetamol met MR werd tijdens de tweede bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen besproken, maar de onderzoekspopulatie (100 patiënten) werd ontoereikend geacht. Het PRAC was het eens met de standpunten van de ad-hocgroep van deskundigen.

Het is mogelijk de bestaande richtlijnen voor de behandeling van overdosering aan te passen, maar het PRAC was van oordeel dat de ontwikkeling van een gemeenschappelijk protocol zou leiden tot overmatige blootstelling van bepaalde patiënten aan NAC en de daaropvolgende risico's in verband met het gebruik van NAC (zoals overgevoeligheid, waaronder anafylactische shock).

In het kader van de risicobeperkende strategie adviseerden de vergunninghouders dat de medische noodhulpdiensten in geval van vergiftiging onmiddellijk contact opnemen met de nationale vergiftigingscentra. Het is echter twijfelachtig of een dergelijke aanbeveling haalbaar is, en het PRAC was van oordeel dat deze niet zou leiden tot effectieve risicobeperkende maatregelen in de hele EU, aangezien deze centra in de verschillende EU-lidstaten niet op dezelfde manier opereren.

Daarnaast stelde de vergunninghouder voor om een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening (PASS) uit te voeren om gegevens te verzamelen over gevallen van overdosering met paracetamol met MR en om de behandeling van overdosering te optimaliseren.

Het PRAC betwijfelde ook of de bovenstaande voorstellen haalbaar en doeltreffend zouden zijn en was van oordeel dat het risico op hepatotoxiciteit na opzettelijke of onbedoelde overdosering er niet op doeltreffende wijze door zou worden weggenomen. Het PRAC beoordeelde de andere risicobeperkende maatregelen die binnen de heronderzoeksprocedure werden voorgesteld (bijvoorbeeld onderwijsprogramma's, beperking van het soort verpakking en de verpakkingsgrootte, voorlichtingsmateriaal en een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners), maar concludeerde dat deze niet voldoende of passend zouden zijn om het risico op opzettelijke of onbedoelde overdosering en het daaruit voortvloeiende risico op hepatotoxiciteit op adequate wijze tot een minimum te beperken.

## **B. Tramadol/paracetamol-tabletten met verlengde afgifte**

De vergunninghouder overlegde een literatuuronderzoek ter onderbouwing van het klinische voordeel van de combinatie tramadol/paracetamol met MR bij pijnbestrijding. Tramadol/paracetamol-tabletten met MR zijn geïndiceerd voor de behandeling van matige en ernstige pijn. De twee meest relevante publicaties uit het literatuuronderzoek waren Lasko *et al.* (2012), waarin de werkzaamheid van MR-formuleringen met tramadol/paracetamol voor de behandeling van acute pijn in de onderrug werd onderzocht, en Lee *et al.* (2013), waarin dat werd gedaan voor de behandeling van chronische pijn in de onderrug. Het PRAC erkent dat pijn op toereikende wijze kan worden behandeld met MR-formuleringen en dat minder doseringen de kans op medicatiefouten verkleinen en de therapietrouw van de patiënt vergroten. Vanwege het risico in verband met deze middelen kon het PRAC echter geen indicatie met substantieel klinisch voordeel aanwijzen die specifiek was voor de MR-formulering met tramadol/paracetamol.

Tijdens de bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen die tijdens het heronderzoek werd gehouden, concludeerden de deskundigen dat de enige patiëntengroepen die mogelijk baat zouden

hebben bij het gebruik van het combinatiemiddel dat paracetamol en tramadol met MR bevat, bestaan uit patiënten met chronische pijn en slaaponderbrekingen door pijn. De deskundigen waren daarentegen ook van oordeel dat er in deze klinische setting onvoldoende bewijs is ter ondersteuning van de toegevoegde waarde van MR-formuleringen met tramadol/paracetamol ten opzichte van andere behandelingen in een dergelijke populatie of andere patiëntengroepen. Het PRAC was het eens met de standpunten van de deskundigen.

Vanwege het verschil in de ernst van de aandoeningen is er mogelijk sprake van een verschil in het risico op suïcidaliteit tussen de patiëntenpopulatie die deze vaste-dosiscombinatie met tramadol gebruikt en de populatie die paracetamol met MR als enige component gebruikt. Er dient ook rekening mee te worden gehouden dat er een subgroep kan bestaan van personen die tramadol misbruiken en bij wie het risico op suïcidaliteit anders is. Daarnaast bestaat er een risico op onbedoelde overdosering vanwege de aanwezigheid van een opioïde component. Er werd ook opgemerkt dat de FDA de gevaren van de voorschrijfcombinatie paracetamol en opioïden heeft erkend en in januari 2014 een vaste hoeveelheid paracetamol heeft bepaald, goedgekeurd per doseereenheid van de combinatie.

De vergunninghouder verwees naar het beperkte aantal gevallen van overdosering dat werd gemeld voor de vaste-dosiscombinatie. Dit moet echter worden gezien in het perspectief van de beperkte blootstelling.

Verder bevestigde het PRAC dat de vaste-dosiscombinatie van paracetamol/tramadol met MR ondanks het verschil in de doelpopulatie en de klinische settings kan leiden tot overdosering die ernstig is vanwege het risico op hepatotoxiciteit van paracetamol en de toxiciteit van tramadol (waaronder CZS-effecten zoals een hoog risico op toevallen, en nierfalen). Vanwege de combinatie met tramadol zijn deze overdoseringen nog onvoorspelbaarder en is de behandeling ervan nog complexer dan bij middelen met alleen paracetamol met MR.

Het PRAC was het eens met de uitkomst van een bijeenkomst van de ad-hocgroep van deskundigen die tijdens het heronderzoek werd gehouden, waar de deskundigen concludeerden dat het niet mogelijk is een PK-model dat werd ontwikkeld voor paracetamol als enig bestanddeel, te extrapoleren naar de combinatie paracetamol/tramadol. Voor de combinatie zou een afzonderlijk model op basis van passende gegevens nodig zijn om onzekerheden omtrent de behandeling van overdosering met een combinatiemiddel weg te nemen.

Andere door de vergunninghouder voorgestelde risicobeperkende maatregelen in verband met het risico op overdosering met het combinatiemiddel die door het PRAC werden beoordeeld, waren onder andere opname van sterkere waarschuwingen met betrekking tot risicopatiënten en gelijktijdig gebruik met andere middelen die paracetamol bevatten in de productinformatie, DHPC en beperking van de beschikbaarheid van bepaalde soorten verpakking (d.w.z. flessen) en beperking van de beschikbare verpakkingsgrootte (max. 48 tabletten). Er werden geen gevallen van overdosering gemeld bij kinderen jonger dan twaalf jaar en het PRAC merkte op dat het risico op onbedoelde overdosering met Doreta SR in deze patiëntenpopulatie minimaal is, onder andere vanwege het beperkte gebruik bij kinderen en de kindveilige verpakking. Over het geheel genomen werden de voorgestelde maatregelen niet toereikend of passend geacht om het risico op opzettelijke en onbedoelde overdosering op adequate wijze tot een minimum te beperken. Met betrekking tot kleine verpakkingsgrootten werd opgemerkt dat deze weliswaar een doeltreffende maatregel hadden kunnen zijn om de beschikbaarheid te beperken, maar dat deze maatregel niet toereikend zou zijn voor geneesmiddelen die vooral relevant zijn in een chronische pijnsetting.

## **Conclusies over de baten-risicoverhouding na de heronderzoeksprocedure**



Naar aanleiding van de beoordeling van alle ingediende gegevens met betrekking tot de middelen die paracetamol met MR en paracetamol/tramadol met MR bevatten, met name het risico op opzettelijke en onbedoelde overdosering in verband met het gebruik van deze middelen, was het PRAC van mening dat het ernstige risico op hepatotoxiciteit in verband met overdosering en het complexe PK-profiel van deze middelen na overdosering, als gevolg waarvan het standaard behandelprotocol voor vergiftiging met paracetamol voor deze middelen ontoereikend is, op EU-niveau een ernstig risico vormen voor de volksgezondheid. De door de vergunninghouders gepresenteerde argumenten en de tijdens de heronderzoeksfase door de deskundigen geuite standpunten namen de bezorgdheid van het PRAC over de complexe PK die bij overdosering werd waargenomen en de opties voor de behandeling ervan niet weg.

Het PRAC bevestigde zijn standpunt dat, om de risico's beter te kunnen karakteriseren en onzekerheden over de behandeling van overdosering te kunnen wegnemen, een grotere onderzoekspopulatie nodig was om te zorgen voor een gedegen model en dat een dergelijk mechanistisch model niet binnen een redelijk tijdsbestek kon worden ontwikkeld.

Het PRAC beoordeelde de voorgestelde risicobeperkende maatregelen tijdens de heronderzoeksfase en concludeerde dat er onzekerheid bestaat over de haalbaarheid en doeltreffendheid ervan, met name met betrekking tot herziene behandelprotocollen voor overdosering met MR in de hele EU en het potentiële risico voor patiënten die onnodig overmatig aan NAC zouden worden blootgesteld.

Men is van oordeel dat de ernstige en mogelijk fatale leverschade in geval van overdosering met MR-formuleringen met paracetamol en paracetamol/tramadol niet voldoende kan worden beperkt met effectieve risicobeperkende maatregelen ter voorkoming en behandeling van dit probleem. Gezien het bovenstaande is men van oordeel dat de voordelen niet opwegen tegen dit risico voor de goedgekeurde indicaties.

Gezien al het bovenstaande, waaronder raadpleging van de tweede ad-hocgroep van deskundigen en de argumentatie die de vergunninghouders in de gedetailleerde redenen en in de mondelinge toelichtingen naar voren brachten, concludeerde het PRAC derhalve dat de baten-risicoverhouding van middelen die paracetamol en paracetamol/tramadol met gereguleerde afgifte bevatten niet gunstig meer is, en adviseerde het de handelsvergunningen van deze middelen te schorsen.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I).
- Het PRAC merkte op dat de werkzaamheid van paracetamol met MR, als enige bestanddeel of in combinatie met tramadol, is gedocumenteerd in representatieve acute en chronische pijnmodellen en dat de voordelen van paracetamol en tramadol in het algemeen afdoende zijn vastgesteld. Het PRAC wees op de geclaimde specifieke voordelen van de MR-formuleringen met betrekking tot een verlaging van de dagelijkse inname van 4 naar 3 keer per dag voor de middelen met één enkel bestanddeel en het vereenvoudigde doseringsschema van 2 in plaats van 4 tabletten voor de combinatiemiddelen.
- Het PRAC beoordeelde alle ingediende beschikbare gegevens met betrekking tot opzettelijke en onbedoelde overdosering met middelen met MR die paracetamol bevatten. Het betrof onder meer de door de vergunninghouders schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, de door de twee betrokken vergunninghouders ingediende motivering voor de herbeoordeling alsook het advies van de twee groepen van deskundigen op het gebied van de behandeling van vergiftiging, pijnbestrijding en farmacokinetiek, en gepubliceerde onderzoeken en spontane meldingen van overdosering. Het PRAC nam ook het risicobeheer van overdosering met paracetamol in het algemeen, zowel de EU als wereldwijd, in aanmerking.
- Het PRAC was van oordeel dat de uitdagingen in verband met het op effectieve wijze minimaliseren van het risico op paracetamoltoxiciteit worden vergroot door het zeer variabele PK-profiel van overdosering met MR-formuleringen met paracetamol en door de onzekerheden over de kwantiteit en de formulering van het middel dat de patiënt heeft ingenomen.
- Het PRAC merkte ook op dat naast de onzekerheden over de manier waarop het risico op paracetamoltoxiciteit tot een minimum kan worden beperkt, het veiligheidsprofiel van tramadol geacht werd bijkomende uitdagingen mee te brengen bij het beperken van de risico's op toxiciteit (waaronder CZS-effecten, een hoog risico op toevallen en nierfalen) na overdosering met een combinatiemiddel met verlengde afgifte dat paracetamol en tramadol bevat.
- Het PRAC bestudeerde ook de voorgestelde maatregelen om het risico op overdosering tot een minimum te beperken door middel van voorlichting, communicatie en beperkte beschikbaarheid, en concludeerde dat deze maatregelen niet voldoende zouden zijn om het risico op opzettelijke en onbedoelde overdosering tot een aanvaardbaar niveau te beperken. Verder werden de risicobeperkende maatregelen die bedoeld zijn om het risico op leverschade na overdosering met MR-formulering met paracetamol of de combinatie paracetamol en tramadol te beperken, niet voldoende doeltreffend en betrouwbaar geacht.
- Met het oog op de beschikbare gegevens, waaronder de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die tijdens de heronderzoeksfase door de vergunninghouders werden ingediend, concludeerde het Comité dat het risico op ernstige leverschade na overdosering met middelen die paracetamol met MR bevatten, niet zodanig kon worden beperkt dat de voordelen van deze middelen bij de behandeling van pijn en koorts opwegen tegen dit risico.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC derhalve dat de baten-risicoverhouding van middelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten niet gunstig meer is, en adviseerde het de handelsvergunningen van deze middelen te schorsen.

Voor de opheffing van de schorsing adviseerde het PRAC dat de vergunninghouders bewijs overleggen van proportionele, haalbare en doeltreffende maatregelen om het risico op leverschade na opzettelijke of onbedoelde overdosering met middelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten, tot een minimum te beperken.

### **Standpunt van de CMD(h)**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

De CMD(h) beoordeelde de door één vergunninghouder (KRKA d.d., Novo mesto) ingediende documentatie ter ondersteuning van zijn middel en concludeerde dat deze niet van invloed was op de conclusies van het PRAC.

### ***Algemene conclusie***

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die paracetamol met gereguleerde en verlengde afgifte bevatten niet gunstig is.

De CMD(h) adviseert daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van middelen die paracetamol met gereguleerde en verlengde afgifte bevatten.

Voor de opheffing van de schorsing van middelen die paracetamol met gereguleerde en verlengde afgifte bevatten, dienen de vergunninghouders bewijs over te leggen ter ondersteuning van proportionele, haalbare en doeltreffende maatregelen om het risico op overdosering te voorkomen en het risico op leverschade na opzettelijke of onbedoelde overdosering met middelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten, tot een minimum te beperken.