

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 30 czerwca 2016 r. Szwecja wszczęła procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciła się do PRAC o dokonanie oceny wpływu wyżej wspomnianych obaw na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów o modyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu zawierających paracetamol oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub cofnięte.

W dniu 30 listopada 2017 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Paracetamol jest jednym z najpowszechniej stosowanych związków na całym świecie; jego zastosowanie jako leku przeciwgorączkowego lub przeciwbólowego dominuje od roku 1955. Paracetamol jest stosowany w różnych rodzajach bólu, takich jak ból głowy, migrena, bolesne miesiączkowanie, ból gardła, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból po zabiegach stomatologicznych/ekstrakcji zęba, ból zębów i ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów, a także przeciw gorączce. W normalnych warunkach stosowania ma on ustalony korzystny stosunek korzyści do ryzyka.

W kilku państwach członkowskich UE dostępne są produkty o modyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu zawierające paracetamol, które mają mieć dłuższe działanie. Obejmują one produkty zawierające paracetamol jako pojedynczy składnik; są to tabletki o modyfikowanym uwalnianiu (MR) zawierające 500 mg, 665 mg lub 1000 mg paracetamolu oraz paracetamol 500 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Ponadto istnieją produkty złożone o przedłużonym uwalnianiu zawierające tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg.

Zgłaszane określone korzyści z preparatów MR dotyczące zmniejszenia dobowego spożycia tabletek (dawkowanie od 4 do 3 razy na dobę dla produktów jednoskładnikowych i uproszczony schemat od 2 do 4 tabletek dla produktów złożonych) nie przewyższają ryzyka toksycznego wpływu na wątrobę w przypadku przedawkowania.

Główną kwestią bezpieczeństwa w przypadku paracetamolu jest toksyczny wpływ na wątrobę po przyjęciu dużych, supratherapeutycznych dawek, które mogą być śmiertelne, jeżeli nie będą odpowiednio leczone. Paracetamol jest substancją leczniczą najczęściej zgłaszaną w związku z przyjęciem powodującym toksyczność w Wielkiej Brytanii i niektórych krajach EOG (np. Szwecji) i jest środkiem leczniczym najczęściej stosowanym do celowego samookaleczenia. Jeżeli pacjent po przedawkowaniu zgłosi się na oddział ratunkowy na czas, dostępna jest skuteczna odtrutka – N-acetylocysteina (NAC). W większości krajów przyjęto wytyczne oparte na nomogramie w celu ustalenia, czy pacjent powinien być leczony NAC, czy nie, zależnie od stężenia paracetamolu w surowicy do liczby godzin między przyjęciem leku a wykonaniem badania krwi. Większość epizodów hepatotoksyczności występuje z powodu późnego zgłoszenia się do szpitala.

W przypadku paracetamolu MR od czasu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stwierdzono 319 spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących przedawkowania. Spośród tych 319 przypadków niemal wszystkie (98%) miały miejsce w Szwecji (67%) i Australii (31%). Większość pacjentów powróciła do zdrowia lub ich stan uległ poprawie, natomiast 2 pacjentów wymagało przeszczepienia wątroby. Wśród 319 przypadków było 5 przypadków śmiertelnych. Siedem przypadków zgłoszono jako niezamierzone, ale żaden z nich nie był śmiertelny.

Po zapytaniu krajowych ośrodków zatruc podczas tej procedury stwierdzono trzy przypadki przedawkowania (żaden z nich nie był śmiertelny) dotyczące produktu złożonego

tramadolu/paracetamolu, ponieważ tylko produkt Doreta SR jest wprowadzony na rynek. Diliban retard nie został jeszcze wprowadzony na rynek UE.

Dane opublikowane przez szwedzki ośrodek zatruczeń opisują serię 53 pacjentów ze zgłoszeniem przedawkowania paracetamolu 665 mg MR (zakres 10-166 g). Obserwowano bardzo dużą zmienność profili FK u pacjentów po zatruciu preparatami MR. U pacjentów po zatruciu zarówno czas wchłaniania, jak i końcowy okres półtrwania uległy wydłużeniu, niekiedy powodując podwójne piki. W 19% przypadków obserwowano późne przecięcie nomogramu. U jedenastu pacjentów (21%) po upływie 24 godzin lub później aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy była powyżej granicy normy (ALT >50 IU/l). Spośród nich u sześciu pacjentów wystąpiła hepatotoksyczność (ALT >1000 IU/l). Siedmiu z jedenastu pacjentów z ALT powyżej granicy normy leczono NAC w ciągu 8 godzin od przyjęcia leku, z czego u trzech wystąpiła hepatotoksyczność. PRAC stwierdził, że zalecenia dotyczące leczenia przedawkowania oparte na standardowych preparatach paracetamolu, obejmujące zastosowanie nomogramu, są niewłaściwe po przyjęciu toksycznych dawek preparatów MR. Dawka jest istotnym czynnikiem przy interpretacji danych dotyczących zatrucia paracetamolem. Społeczność naukowa jest zgodna co do tego, że ciężkie przedawkowania stanowią szczególne wyzwanie. Charakterystyczne właściwości FK tych produktów MR [jedna część zawartego paracetamolu uwalnia się natychmiast, a druga (większa) część z opóźnieniem] różnią się od preparatów o natychmiastowym uwalnianiu (IR). Przekłada się to na inne profile FK, również przy przedawkowaniu, co jest poparte dostępnymi danymi obejmującymi opublikowane serie przypadków. Obejmują one nieoczekiwanie długą ekspozycję na paracetamol i podwójne piki. Ta nieprzewidywalność nie została wystarczająco ograniczona poprzez środki w zakresie modelowania i symulacji przedłożone przez podmiot odpowiedzialny, GSK Consumer Healthcare. Ponadto wpływ czynników ryzyka takich jak jednocześnie stosowane leki lub choroby współistniejące na profil FK, zwłaszcza opóźnione tworzenie podwójnych pików, nie został poznany na tyle, aby umożliwić przewidywanie zagrożonych populacji i lepiej leczyć przypadki przedawkowania produktów leczniczych zawierających paracetamol MR.

W ramach tej procedury odbyło się spotkanie zwołanej *ad hoc* grupy ekspertów, w której skład wchodziłi eksperci naukowcy i kliniczni w dziedzinie leczenia zatruczeń. Ekspertcy byli tego samego zdania co PRAC w kwestii problemów zarówno w ocenie, jak i leczeniu zatrucia paracetamolem MR i wynikającej z niego możliwości ciężkiego uszkodzenia oraz z powodu nieprzewidywalnego profilu uwalniania paracetamolu MR, że profil FK i trudności w ustaleniu oraz wdrożeniu optymalnego protokołu leczenia zatrucia paracetamolem MR są związane z dodatkowymi problemami. Ekspertcy odnotowali również, że powinny obowiązywać oddzielne protokoły leczenia przedawkowania paracetamolu IR i przedawkowania paracetamolu MR lub nieznanego preparatu oraz że obecne nomogramy dotyczą jedynie preparatów paracetamolu IR.

Poza wątpliwościami wyrażonymi względem preparatów MR zawierających paracetamol jako pojedynczy składnik, eksperci stwierdzili, że dalsze obawy budzi leczenie przedawkowania produktów złożonych zawierających paracetamol/tramadol. Ma to związek z profilem bezpieczeństwa tramadolu (np. drgawki, wymioty), który zdaniem grupy z dużym prawdopodobieństwem może stanowić dodatkowe wyzwanie przy postępowaniu w razie przedawkowania produktu złożonego paracetamolu i tramadolu o przedłużonym uwalnianiu.

W trakcie procedury wszystkie podmioty odpowiedzialne zaleciły w ramach strategii ograniczania ryzyka, że w przypadku zatrucia medyczne służby ratunkowe powinny bezzwłocznie kontaktować się z krajowymi ośrodkami zatruczeń. Nie jest jednak pewne, czy to zalecenie jest wykonalne i czy spowoduje ono skuteczne ograniczenie ryzyka w całej UE, ponieważ działania tych ośrodków w państwach członkowskich UE są różne. Ponadto wszystkie podmioty odpowiedzialne zaproponowały przeprowadzenie rejestrowanego badania bezpieczeństwa stosowania (PASS) w celu zgromadzenia szczegółowych danych na temat przypadków przedawkowania paracetamolu i zoptymalizowania leczenia przedawkowania. PRAC uznał także, niezależnie od kwestii wykonalności i efektywności, że

mankamenty takich środków byłyby niewspółmierne, w szczególności wobec niewielkich korzyści z tych produktów leczniczych.

Duża zmienność profilu FK w przypadku przedawkowania produktu zawierającego paracetamol MR i ciągle wątpliwości związane z tym, jaki preparat (paracetamol IR czy MR) i dawkę przyjął pacjent, powodują poważne zagrożenie dla bezpieczeństwa w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Dla pojedynczego pacjenta, który przedawkował produkt MR, oznacza to dłuższy i bardziej skomplikowany kontakt ze służbą zdrowia i niepewność, czy może być zapewnione mu odpowiednie leczenie. Dla PRAC takie wątpliwości są niedopuszczalne, biorąc pod uwagę ciężkość toksycznego działania na wątrobę związanego z przedawkowaniem paracetamolu. Protokół oparty na systematycznym leczeniu NAC spowodowałby także niepotrzebne leczenie lub nadmierne leczenie pewnej liczby pacjentów przy zastosowaniu NAC, które jest nieproporcjonalne i nieakceptowalne wobec niepożądanych reakcji skórnych (takich jak wysypka, świąd, uderzenia gorąca) oraz związanych z układem pokarmowym (takich jak nudności, wymioty) w związku z leczeniem NAC. Wszystkie te wątpliwości i stwierdzone niedogodności dla pacjentów po przedawkowaniu paracetamolu podają w wątpliwość wykonalność i niezawodność zaleceń zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne.

PRAC stwierdził, że standardowy schemat leczenia zatrucia paracetamolem, obejmujący korzystanie z nomogramu, który stosuje się z powodzeniem w zapobieganiu hepatotoksyczności po przedawkowaniu IR, jest niewłaściwy w przypadku przedawkowania preparatu paracetamolu MR. Pomimo uznania, że wielokrotne i dostosowane do pacjenta pobieranie próbek osocza do oznaczenia poziomu paracetamolu i enzymów wątrobowych wraz z indywidualnie dostosowanym podawaniem NAC może być wystarczające dla uniknięcia poważnego uszkodzenia wątroby, jeżeli pacjent zgłosi się do oddziału ratunkowego na czas, obecnie nie jest możliwe ustalenie skutecznego i proporcjonalnego protokołu przedawkowania dla takiego przedawkowania z uwagi na brak dowodów.

Ponadto wykonalność ustalenia i wdrożenia skutecznych środków we wszystkich państwach członkowskich UE jest wątpliwa z uwagi na trudność posługiwania się dwoma specyficznymi protokołami, uważnego monitorowania (zwiększone pobieranie próbek krwi) oraz trudności z powodu wątpliwości co do przyjętego preparatu, co jest szkodliwe dla pacjenta wobec ryzyka niezastosowania skutecznego protokołu i zagrożenia dla bezpieczeństwa związanego z niepotrzebnym podaniem NAC.

Niezależnie od wykonalności zweryfikowanego protokołu przedawkowania dla PRAC niedopuszczalne jest narażenie pacjentów na taki zweryfikowany protokół bez odpowiednich dowodów jego skuteczności. W związku z tym propozycja podmiotów odpowiedzialnych, aby zebrać dodatkowe doświadczenia na temat zaproponowanego zweryfikowanego protokołu w ramach porejestacyjnego badania bezpieczeństwa stosowania nie została zaaprobowana.

Wszystkie podmioty odpowiedzialne zaproponowały dodatkowe środki, które dodatkowo ograniczyłyby ryzyko związane z przedawkowaniem preparatu MR, na przykład aktualizację ulotki dla pacjenta, informacje dla personelu medycznego [list do lekarzy (DHPC), materiały edukacyjne], kategoria dostępności, ograniczenie dostępu pacjentów do produktu w butelkach i dużych opakowaniach typu blister. Te środki ograniczania ryzyka mające na celu zmniejszenie ryzyka uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu preparatu paracetamolu MR lub produktu złożonego zawierającego paracetamol i tramadol nie zostały uznane przez PRAC za wystarczająco skuteczne i niezawodne. Odnosi się do zwłaszcza do celowego przedawkowania. Rzeczywiście produkt jest już dostępny z przepisu lekarza w zainteresowanych państwach członkowskich UE poza Portugalią – środek ten miałby skutek ograniczony do PT i nie zmniejszałby dodatkowo ryzyka w innych państwach członkowskich UE. Ograniczenie wielkości opakowania, chociaż nie jest całkowicie nieskuteczne, nie ograniczyłoby w sposób wystarczający dostępu do tych produktów leczniczych i jest mało prawdopodobne, aby zapobiegało przedawkowaniu, zwłaszcza celowemu. Środki mające na celu zwiększenie świadomości na temat ryzyka przedawkowania (materiały edukacyjne, informacje dotyczące produktu, druki

informacyjne, DHCP) nie zostały uznane za skuteczne w zapobieganiu przypadkom przedawkowania, zwłaszcza celowego, ponieważ informacje dla pacjentów i personelu medycznego są już obszerne.

Podsumowując, złożony profil FK po przedawkowaniu produktów leczniczych zawierających paracetamol MR i fakt, że standardowy protokół leczenia przeciw przedawkowaniu paracetamolu jest niewłaściwy dla tych produktów oraz że istnieje ciężkie ryzyko hepatotoksyczności związane z przedawkowaniem paracetamolu stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na poziomie unijnym.

Poważny problem stanowi brak skutecznych środków w celu wystarczającego zapobiegania przypadkom przedawkowania i wątpliwości co do wykonalności i skuteczności zweryfikowanych protokołów leczenia przedawkowania MR w UE oraz niedogodności, które spowodowałyby one dla pacjentów. Nie uważa się, aby to zagrożenie dla bezpieczeństwa dotyczące poważnego i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby w razie przedawkowania preparatów paracetamolu MR zostało wystarczająco ograniczone poprzez skuteczne środki ograniczania ryzyka w celu uniknięcia tego ryzyka i zwalczania go w razie jego wystąpienia. PRAC nie uznaje środków ograniczenia ryzyka zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne za wykonalne, skuteczne i proporcjonalne. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, korzyści ze stosowania tych produktów w leczeniu w zatwierdzonych wskazaniach nie przekraczają stwierdzonego zagrożenia dla bezpieczeństwa.

W związku z tym PRAC uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym uwalnianiu nie jest już korzystny.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu zaleceń PRAC we wrześniu 2017 r. dwa podmioty odpowiedzialne (GSKCH i KRKA d.d., Novo mesto) zwróciły się o ponowną ocenę zaleceń i przedłożyły szczegółowe uzasadnienie ponownej oceny. Zwołano spotkanie drugiej grupy ekspertów.

Omówienie przez PRAC szczegółowego uzasadnienia ponownej oceny

A. Paracetamol, tabletki o modyfikowanym uwalnianiu

Po rozpatrzeniu szczegółowego uzasadnienia przedłożonego przez podmiot odpowiedzialny PRAC potwierdził swoje wcześniejsze stanowisko, że dowody na korzyści kliniczne ze stosowania jednoskładnikowego paracetamolu MR w leczeniu przewlekłego bólu są bardzo słabe. Dowody na skuteczność w przypadku ostrego bólu są silniejsze, ale zapotrzebowanie kliniczne na preparat o modyfikowanym uwalnianiu jest mniej istotne i zgłaszane korzyści ze stosowania produktu leczniczego nie są znaczące w tych warunkach klinicznych. Na podstawie dostępnych danych PRAC nie stwierdził w zatwierdzonych wskazaniach żadnych istotnych korzyści klinicznych, które dotyczyłyby szczególnie preparatu MR.

PRAC omówił dostępne badania kliniczne w fazie ponownej oceny, biorąc pod uwagę uzasadnienie przedłożone przez podmiot odpowiedzialny. PRAC potwierdził ograniczenia istniejących badań, ponieważ nie zostały one zaprojektowane do porównania wpływu dawki w stosunku do preparatu na nieprzewidywalną FK lub efekt leczenia. Dostępne dane wskazują, że pacjenci, u których stwierdza się wysokie ryzyko hepatotoksyczności, są osobami z wysokimi początkowymi stężeniami paracetamolu. Ogromna większość poważnych przypadków zgłoszonych dla preparatu paracetamolu MR wystąpiła przy przedawkowaniu w ilości większej niż 30 g paracetamolu (uznanym za ciężkie przedawkowanie przez Marksa i in., 2017). Dane z badania Chiew i współpracowników (2017) wskazują, że wskaźnik hepatotoksyczności spada po podaniu pacjentom węgla aktywnego lub zwiększonej dawki NAC. Autorzy sugerują również pomijalne ryzyko z powodu nieznacznego zwiększenia dawki NAC u osób z wysokim odsetkiem paracetamolu.

Nomogram Rumacka-Matthew został opracowany dla jednorazowego przedawkowania z dokładnym czasem przyjęcia i niemożliwa jest dokładna ocena ryzyka po wielokrotnym przedawkowaniu, ostrym przedawkowaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu albo w przypadku, kiedy czas przyjęcia jest nieznanym lub pacjenci zgłaszają się po upływie 24 godzin. Dotychczas opisywano opóźnione wchłanianie lub podwójne piki zaobserwowane zarówno w przypadku preparatów IR, jak i MR paracetamolu zależnie od przyjętej dawki. Mankamenty nomogramu Rumacka-Matthew zostały już stwierdzone, co doprowadziło do ustalenia różnych protokołów leczenia w przypadku jednoczesnego przyjęcia innych produktów (zwłaszcza wpływających na motorykę żołądka) lub w przypadkach, gdy nie można uzyskać informacji od pacjentów (np. nieznanym jest czas przyjęcia leku).

Ponadto oceniono publikacje opisujące serię przypadków przedawkowania paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu z Australii, takie jak Graudins i wsp. (2010, 2014), jako dostarczające danych z praktyki na temat protokołu leczenia przy zastosowaniu NAC i informacji potwierdzających dotyczących FK paracetamolu w przypadkach przedawkowania preparatu MR.

PRAC potwierdził konieczność lepszego opisanego ryzyka (zależność od dawki, stężenia i toksyczność) oraz konieczność podjęcia kwestii wątpliwości w postępowaniu z pacjentami po przedawkowaniu produktów paracetamolu MR (np. odpowiedni próg do rozpoczęcia podawania NAC, dawka i czas trwania leczenia NAC oraz optymalna wartość stężenia paracetamolu, którą należy oznaczyć). W tym sensie na drugim spotkaniu grupy ekspertów wyrażono pogląd, że model proponowany obecnie przez podmiot odpowiedzialny jest niewystarczający z uwagi na ograniczoną liczebność próby i dodatkowe wyzwania metodologiczne. W kwestii wątpliwości w leczeniu przypadków przedawkowania preparatu MR paracetamolu wymagany byłby model mechanistyczny, uwzględniający inne istotne parametry [np. rozpuszczalność paracetamolu, kinetykę toksycznego metabolitu (NAPQUI) i NAC podawanej jako odtrutka]. PRAC uznaje zatem, że biorąc pod uwagę liczebność próby wymaganą dla uzyskania odpowiedniej mocy modelu dla rozwiązania bieżących wątpliwości, nie można opracować takiego modelu mechanistycznego w rozsądnych ramach czasowych i pacjenci wciąż byłiby narażeni na ryzyko przedawkowania paracetamolu MR.

Potwierdza się, że wskaźnik przedawkowania nie jest jednakowy we wszystkich państwach członkowskich UE w zależności od różnych czynników (np. stan prawny, wzorzec stosowania leków przeciwbólowych). W państwach członkowskich istnieją także różne wytyczne dotyczące leczenia przedawkowania, zależnie od systemu opieki zdrowotnej. Dostępne dane wyraźnie sugerują, że leczenie NAC nie należy przerywać przed dodatkowym oznaczeniem stężenia paracetamolu i wartości ALT. W przypadkach, gdy nieznaną jest przyjęta dawka lub nieznanym jest czas przyjęcia albo przyjęto różne substancje, na ogół bezzwłocznie wdrażane jest leczenie NAC.

W literaturze jedynie w kilku badaniach analizowano, czy przestrzegane są wytyczne dotyczące leczenia, i ma to miejsce przeważnie w przypadku preparatu IR i głównie w Australii. Jednak w badaniu Carrola i wsp. (2015), w którym analizowano wpływ zmiany wytycznych dotyczących leczenia przedawkowania w Wielkiej Brytanii, udowodniono, że pewien odsetek pacjentów jest już leczony w zależności od danego przypadku, niezależnie od istniejących wytycznych dotyczących leczenia w Wielkiej Brytanii.

Podczas ponownej oceny dokonano porównania skuteczności zweryfikowanego protokołu leczenia do standardowego ustalonego protokołu leczenia stosowanego w przypadku przedawkowania paracetamolu IR w zapobieganiu hepatotoksyczności związanej z paracetamolem. Pomiar skuteczności zmodyfikowanego modelu lub nowych wytycznych dotyczących leczenia przedawkowania paracetamolu MR został omówiony przez drugą grupę ekspertów ad hoc, jednak liczebność próby (100 pacjentów) uznano za niewystarczającą. PRAC zgodził się z opinią grupy ekspertów ad hoc.

Pomimo możliwości dostosowania istniejących wytycznych dotyczących leczenia przedawkowania PRAC uznał, że opracowanie wspólnego protokołu spowodowałoby nadmierną ekspozycję niektórych

pacjentów na NAC i wynikające z niej ryzyko związane z zastosowaniem NAC (np. nadwrażliwość, w tym wstrząs anafilaktyczny).

W ramach strategii ograniczania ryzyka podmiot odpowiedzialny zalecił, by w przypadku zatrucia medyczne służby ratunkowe bezzwłocznie kontaktowały się z krajowymi ośrodkami zatruc. Wykonalność takiego zalecenia budzi jednak wątpliwość i PRAC uznał, że nie spowodowałoby ono skutecznego ograniczenia ryzyka w całej UE, ponieważ działania tych ośrodków w państwach członkowskich UE są różne.

Ponadto podmiot odpowiedzialny zaproponował przeprowadzenie porejestacyjnego badania bezpieczeństwa stosowania (PASS) w celu zgromadzenia szczegółowych danych na temat przypadków przedawkowania paracetamolu MR i zoptymalizowania leczenia przedawkowania.

PRAC uznał również, że wykonalność i efektywność powyższych propozycji jest dyskusyjna, i nie rozwiązałyby one skutecznie problemu ryzyka hepatotoksyczności po celowym lub przypadkowym przedawkowaniu. PRAC wziął pod uwagę inne środki ograniczania ryzyka zaproponowane w trakcie procedury ponownej oceny (np. programy szkolne, ograniczenia rodzaju i wielkości opakowania, materiały edukacyjne i bezpośredni kontakt z personelem medycznym), ale stwierdził, że nie byłyby one wystarczające ani właściwe dla odpowiedniego ograniczenia ryzyka celowego i przypadkowego przedawkowania oraz wynikającego z niego ryzyka hepatotoksyczności.

B. Tramadol/paracetamol, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Podmiot odpowiedzialny przedłożył przegląd literatury dla uzasadnienia korzyści klinicznych ze stosowania kombinacji tramadolu/paracetamolu MR w leczeniu bólu. Preparat tramadol/paracetamol MR tabletki jest wskazany do leczenia stanów bólowych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Z przeglądu literatury najistotniejsze były dwie publikacje, gdzie Lasko i wsp. (2012) analizowali skuteczność preparatu tramadolu/paracetamolu MR w leczeniu ostrego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej, natomiast Lee i wsp. (2013) w leczeniu przewlekłego bólu w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. PRAC potwierdza, że preparat MR może zapewnić odpowiednią kontrolę bólu, a mniejsza liczba dawek zmniejsza możliwość błędów w podaniu leku i poprawia przestrzeganie zaleceń przez pacjentów. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z tymi produktami, PRAC nie zidentyfikował wskazania o istotnych korzyściach klinicznych, które byłyby swoiste wyłącznie dla preparatu MR tramadolu/paracetamolu.

Na spotkaniu grupy ekspertów *ad hoc* zwołanej podczas ponownej oceny eksperci stwierdzili, że jedyne grupy pacjentów, które mogą odnieść korzyści ze stosowania produktu złożonego tramadolu/paracetamolu MR to grupy osób cierpiących na przewlekły ból i przerywany sen z powodu bólu. Z drugiej strony eksperci stwierdzili również, że nie ma wystarczających dowodów w tych warunkach klinicznych na potwierdzenie wartości dodanej preparatu tramadolu/paracetamolu MR w stosunku do innych terapii w takiej populacji lub w jakiegokolwiek innej grupie pacjentów. PRAC zgodził się ze zdaniem ekspertów.

Z uwagi na różnice w nasileniu schorzeń istnieje możliwość różnicy pod względem ryzyka zachowań samobójczych między tymi dwoma populacjami pacjentów stosujących produkt złożony z tramadolem w stosunku do paracetamolu MR jako pojedynczego składnika. Należy także wziąć pod uwagę, że może istnieć grupa osób nadużywających tramadolu, u których ryzyko zachowań samobójczych jest inne. Ponadto z uwagi na obecność składnika opioidowego istnieje ryzyko niezamierzonego przedawkowania. Odnotowano również, że FDA uznała niebezpieczeństwo wydawanej z przepisu lekarza kombinacji paracetamolu i opioidów i w styczniu 2014 r. wprowadziła ustaloną ilość paracetamolu zatwierdzoną na jednostkową dawkę kombinacji.

Podmiot odpowiedzialny powoływał się na ograniczoną liczbę przypadków przedawkowania zgłoszonych dla produktu złożonego. Należy to jednak postrzegać w perspektywie ograniczonej ekspozycji.

Ponadto PRAC potwierdził, że pomimo różnic w populacji docelowej i warunkach klinicznych produkt złożony paracetamolu/tramadolu MR może spowodować przedawkowanie, które jest ciężkie pod względem ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu i toksyczności tramadolu (np. wpływ na OUN, w tym wysokie ryzyko napadów padaczkowych i niewydolności nerek). Ze względu na kombinację z tramadolem takie przedawkowanie jest jeszcze bardziej nieprzewidywalne i trudne w leczeniu niż w przypadku samego paracetamolu MR.

PRAC zgodził się z wynikami spotkania grupy ekspertów *ad hoc* powołanej w trakcie ponownej oceny, gdzie eksperci stwierdzili, że niemożliwa jest ekstrapolacja z modelu FK opracowanego dla paracetamolu jako pojedynczego składnika na kombinację paracetamolu/tramadolu. Konieczny byłby oddzielny model dla tej kombinacji, oparty na odpowiednich danych, w celu podjęcia kwestii wątpliwości w leczeniu przedawkowania kombinacji.

PRAC rozważył inne środki ograniczania ryzyka zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny dotyczące ryzyka związanego z przedawkowaniem kombinacji, takie jak aktualizacja druków informacyjnych o bardziej zdecydowane ostrzeżenia dotyczące zagrożonych pacjentów i jednoczesnego stosowania z innymi produktami zawierającymi paracetamol, DHPC oraz ograniczenie dostępności pewnego rodzaju opakowań (tzn. butelek) i ograniczenie wielkości opakowania (maks. 48 tabletek). Podczas gdy nie zgłaszano przypadków przedawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, PRAC stwierdził, że ryzyko przypadkowego przedawkowania produktu Doreta SR w tej populacji pacjentów jest minimalne z powodu np. ograniczonego stosowania u dzieci, opakowania z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Ogólnie zaproponowane środki uznano za niewystarczające i niewłaściwe dla odpowiedniego ograniczenia ryzyka celowego i przypadkowego przedawkowania. Odnośnie do małych wielkości opakowań, pomimo że mogłyby one być skutecznym środkiem ograniczającym dostępność, nie są odpowiednie dla produktów leczniczych stosowanych głównie w przypadku przewlekłego bólu.

Wnioski z oceny stosunku korzyści do ryzyka po procedurze ponownej oceny

W nawiązaniu do przeglądu wszystkich przedłożonych danych dotyczących produktów zawierających paracetamol MR i paracetamol/tramadol MR, zwłaszcza ryzyka celowego i przypadkowego przedawkowania związanego z ich zastosowaniem, PRAC uznał, że poważne ryzyko hepatotoksyczności związanej z przedawkowaniem, złożony profil FK tych produktów po przedawkowaniu, który sprawia, że standardowy protokół leczenia przeciw przedawkowaniu paracetamolu jest nieodpowiedni, stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego na poziomie unijnym. Argumenty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny i poglądy wyrażone przez ekspertów w fazie ponownej oceny nie zmniejszyły wątpliwości PRAC co do złożoności FK obserwowanej w przypadku przedawkowania oraz możliwości leczenia przedawkowania.

PRAC potwierdził swoje stanowisko, że do lepszego opisanie ryzyka i podjęcia kwestii wątpliwości związanych z leczeniem przedawkowania konieczna byłaby większa liczebność próby dla uzyskania odpowiedniej mocy modelu i że nie można opracować takiego modelu mechanistycznego w rozsądnych ramach czasowych.

PRAC ocenił proponowane środki ograniczania ryzyka w fazie ponownej oceny i stwierdził, że istnieją wątpliwości co do ich wykonalności i efektywności, zwłaszcza w odniesieniu do zweryfikowanych protokołów leczenia przedawkowania MR w UE i potencjalnego uszczerbku na zdrowiu dla pacjentów, którzy zostaliby niepotrzebnie poddani nadmiernej ekspozycji na NAC.

Uważa się, że poważne i potencjalnie śmiertelne uszkodzenie wątroby w razie przedawkowania preparatów paracetamolu MR i paracetamolu/tramadolu MR nie może zostać wystarczająco ograniczone poprzez skuteczne środki ograniczania ryzyka w celu uniknięcia tego ryzyka i zwalczania

go w razie jego wystąpienia. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, uznaje się, że korzyści w zatwierdzonych wskazaniach nie przewyższają wspomnianego ryzyka.

Zatem, biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w tym konsultacje z drugą grupą ekspertów *ad hoc* oraz argumentację przedstawioną przez podmiot odpowiedzialny w szczegółowym uzasadnieniu oraz w wyjaśnieniach ustnych, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających paracetamol i paracetamol/tramadol o modyfikowanym uwalnianiu nie jest już korzystny i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających paracetamol o modyfikowanym uwalnianiu (patrz załącznik I).
- PRAC stwierdził, że skuteczność paracetamolu MR, jako pojedynczego składnika lub w kombinacji z tramadolem, została udokumentowana w reprezentatywnych modelach ostrego i przewlekłego bólu i że ogólne korzyści ze stosowania paracetamolu oraz tramadolu są dobrze ugruntowane. PRAC odnotował zgłaszane określone korzyści ze stosowania preparatów MR dotyczące zmniejszenia dobowego spożycia tabletek (dawkowanie od 4 do 3 razy na dobę dla produktów jednoskładnikowych i uproszczony schemat od 2 do 4 tabletek dla produktów złożonych).
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych przedłożonych danych odnośnie do przedawkowania produktów zawierających paracetamol MR, w tym celowego i przypadkowego przedawkowania. Obejmowały one odpowiedzi przedłożone przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych, uzasadnienie ponownej oceny przedłożone przez dwa zainteresowane podmioty odpowiedzialne oraz opinię dwóch grup ekspertów w dziedzinie leczenia zatruc, leczenia bólu i farmakokinetyki, opublikowane badania i spontaniczne zgłoszenia przedawkowania. PRAC rozważył także ogólne zarządzanie ryzykiem przedawkowania paracetamolu, zarówno w UE, jak i na całym świecie.
- PRAC wziął pod uwagę, że bardzo zmienny profil FK w przypadku przedawkowania preparatów paracetamolu MR i wątpliwości co do ilości i receptury produktu przyjętego przez pacjenta, powodują zwiększone wyzwania pod względem efektywnego ograniczania ryzyka toksyczności paracetamolu.
- PRAC odnotował również, że poza wątpliwościami co do sposobu ograniczania ryzyka toksyczności paracetamolu, dodatkowe wyzwania pod względem ograniczania ryzyka toksyczności powoduje profil bezpieczeństwa tramadolu (np. wpływ na OUN, wysokie ryzyko napadów padaczkowych i niewydolność nerek) po przedawkowaniu produktu złożonego o przedłużonym uwalnianiu zawierającego paracetamol i tramadol.
- PRAC rozważył także zaproponowane środki ograniczania ryzyka w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania poprzez edukację, informacje i ograniczenie dostępności i stwierdził, że środki te nie będą wystarczające do zmniejszenia ryzyka celowego i przypadkowego przedawkowania do dopuszczalnego poziomu. Ponadto środki ograniczania ryzyka, mające na celu zmniejszenie ryzyka uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu preparatu paracetamolu MR lub produktu złożonego zawierającego paracetamol i tramadol, nie zostały uznane przez PRAC za wystarczająco skuteczne i niezawodne.
- Komitet stwierdził, biorąc pod uwagę dostępne dane obejmujące szczegółowe uzasadnienie przedłożone przez podmioty odpowiedzialne w fazie ponownej oceny, że ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu produktów zawierających paracetamol MR nie można odpowiednio ograniczyć, tak aby korzyści ze stosowania tych produktów w leczeniu bólu i gorączki przewyższały to ryzyko.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe informacje, PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym uwalnianiu nie jest już korzystny i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów.

PRAC zalecił, aby w celu uchylecia zawieszenia pozwoleń podmioty odpowiedzialne przedstawiły dowody w postaci proporcjonalnych, wykonalnych i skutecznych środków ograniczania ryzyka po celowym lub przypadkowym przedawkowaniu produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym uwalnianiu.

Opinia CMDh

Po analizie zalecenia PRAC CMDh zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

CMDh uwzględnił dokumentację przedłożoną przez jeden podmiot odpowiedzialny (KRKA d.d., Novo mesto) na poparcie produktu i stwierdził, że nie wpłynęła ona na wnioski PRAC.

Wnioski ogólne

W konsekwencji CMDh stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu nie jest korzystny.

Dlatego też, zgodnie z artykułem 116 dyrektywy 2001/83/WE CMDh zaleca zawieszenie pozwoleń dla produktów leczniczych zawierających paracetamol o modyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu.

W celu uchylecia zawieszenia pozwoleń dla produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić dowody w postaci proporcjonalnych, wykonalnych i skutecznych środków zapobiegania ryzyku przedawkowania i ograniczania ryzyka uszkodzenia wątroby po celowym lub przypadkowym przedawkowaniu produktów zawierających paracetamol o modyfikowanym uwalnianiu.