

## **Príloha II**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Dňa 30. júna 2016 Švédsko začalo konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním s obsahom paracetamolu a aby vydal odporúčanie, či sa povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre tieto lieky má (majú) zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 30. novembra 2017 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Paracetamol je jednou z najčastejšie používaných zlúčenín na svete; od roku 1955 sa používa najmä ako antipyretikum alebo analgetikum. Paracetamol sa používa pri rôznych druhoch bolesti, ako je bolesť hlavy, migréna, dysmenorea, bolesť hrdla, muskuloskeletálna bolesť, bolesť po dentálnych zákrokoch/extrakcii zubov, bolesť zubov a bolesť pri osteoartritíde, a na horúčku. Za normálnych podmienok použitia má priaznivý profil prínosu a rizika.

Lieky s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním obsahujúce paracetamol, ktorých cieľom je dlhší účinok, sú dostupné v niekoľkých členských štátoch EÚ. Patria k nim lieky obsahujúce paracetamol ako jedinú zložku; a to tablety s modifikovaným uvoľňovaním (MR) obsahujúce 500 mg, 665 mg alebo 1 000 mg paracetamolu a tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce 500 mg paracetamolu. Okrem toho existujú kombinované lieky s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg.

Nárokované konkrétne prínosy MR foriem spočívajúce v znížení denného príjmu tabliet (z dávkovania 4-krát denne na 3-krát denne v prípade jednozložkových liekov a zjednodušený režim 2 tablety zo 4 tabliet v prípade kombinovaných liekov) neprevyšujú riziká hepatálnej toxicity v prípade predávkovania.

Hlavnou výhradou týkajúcou sa bezpečnosti paracetamolu je hepatálna toxicita po príjme vysokých, supratherapeutických dávok, ktorá môže byť smrteľná, ak sa primerane nelieči. Paracetamol je najčastejšie hlásenou toxickou požitou liekovou látkou v Spojenom kráľovstve a v niektorých ďalších krajinách EHP (napr. vo Švédsku), pričom je najčastejšou liekovou látkou požívanou so zámerom sebapoškodzovania. Ak pacient vyhľadá po predávkovaní pohotovostnú lekársku pomoc, k dispozícii je účinné antidotum – N-acetylcysteín (NAC). Väčšina krajín prijala usmernenia založené na nomograme, ktorého cieľom je určiť, či pacient má alebo nemá byť liečený pomocou NAC, pokiaľ ide o vzťah sérovej koncentrácie paracetamolu a počtu hodín medzi požitím lieku a vykonaním krvného testu. Väčšina epizód hepatotoxicity sa vyskytuje v dôsledku neskorého príchodu do nemocnice.

V prípade MR tabliet paracetamolu bolo od vydania povolenia na uvedenie na trh identifikovaných 319 spontánných hlásení o nežiaducich udalostiach predávkovania. Z týchto 319 prípadov sa takmer všetky (98 %) vyskytli vo Švédsku (67 %) a v Austrálii (31 %). Väčšina pacientov sa zotavila alebo sa zlepšil ich stav, zatiaľ čo v prípade dvoch pacientov bola potrebná transplantácia pečene. Z týchto 319 hlásených prípadov bolo päť prípadov smrteľných. Sedem prípadov bolo hlásených ako neúmyselné predávkovanie, ale ani jeden z nich nebol smrteľný.

Keďže na trh bol uvedený len liek Doreta SR, na základe dopytovania v národných toxikologických centrách počas tohto postupu boli identifikované tri prípady predávkovania (ani jeden z nich nebol smrteľný) zahŕňajúce kombinovaný liek s pevnou dávkou s obsahom tramadolu/paracetamolu. Liek Diliban retard ešte nie je uvedený na trh v EÚ.

Údaje, ktoré uverejnilo toxikologické centrum vo Švédsku, opisujú 53 pacientov, v prípade ktorých bolo hlásené predávkovanie MR formou paracetamolu 665 mg (rozsah 10 – 166 g). Vo

farmakokinetických profiloch pacientov otrávených MR formami sa pozorovala veľmi vysoká variabilita. Trvanie absorpcie aj terminálny polčas boli u otrávených pacientov predĺžené, čo niekedy vedie k dvojitým vrcholom. Neskoré prekročenie nomogramu štandardnej liečby sa pozorovalo v 19 % prípadov. Jedenásť pacientov (21 %) dosiahlo po 24 hodinách alebo neskôr sérovú hladinu alanínaminotransferázy (ALT) vyššiu než je referenčný rozsah (ALT > 50 IU/l). U šiestich z týchto pacientov sa vyvinula hepatotoxicita (ALT > 1 000 IU/l). Siedmi z jedenástich pacientov s hladinou ALT nad referenčným rozsahom boli liečení pomocou NAC do 8 hodín po požití lieku a u troch pacientov sa vyvinula hepatotoxicita. Výbor PRAC dospel k záveru, že odporúčania týkajúce sa liečby predávkovania štandardnými formami paracetamolu vrátane použitia nomogramu nie sú primerané po príjme toxických dávok MR foriem. Dávka je dôležitým faktorom pri interpretácii údajov o otrave paracetamolom. Vedecká komunita zastáva názor, že masívne predávkovania sa mimoriadne ťažko liečia. Základné farmakokinetické charakteristiky týchto MR foriem liekov; keďže jedna časť obsahu paracetamolu sa uvoľní okamžite a druhá (väčšia) časť sa uvoľní neskôr, odlišujú sa od foriem s okamžitým uvoľňovaním (IR). To sa premieta do odlišných farmakokinetických profilov aj pri predávkovaní, čo je podporené dostupnými údajmi vrátane uverejnenej série prípadov. Zahŕňa to neočakávane predĺžené vystavenie paracetamolu a dvojité vrcholy. Táto nepredvídateľnosť sa dostatočne nezmiernila opatreniami modelovania a simulácie, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť GSK Consumer Healthcare. Okrem toho nie je dostatočne pochopená úloha rizikových faktorov, ako sú súbežná medikácia alebo základné ochorenia, najmä tvorba oneskorených a dvojitých vrcholov, na farmakokinetický profil, aby sa mohla predvídať riziková populácia a poskytnúť lepšia liečba v prípadoch predávkovania MR formami liekov s obsahom paracetamolu.

V rámci tohto postupu sa uskutočnilo zasadnutie skupiny odborníkov *ad-hoc* s vedeckými a klinickými odborníkmi v oblasti liečby otravy. Títo odborníci mali rovnaký názor ako výbor PRAC, pokiaľ ide o komplikácie pri posudzovaní a liečbe otravy MR formami paracetamolu a následný súvisiaci potenciál závažného poškodenia, čo je zapríčinené nepredvídateľným profilom uvoľňovania MR foriem paracetamolu, farmakokinetickým profilom a tým, že problémy pri stanovení a zavádzaní optimálneho protokolu liečby v prípade otravy MR formami paracetamolu sú spojené s ďalšími komplikáciami. Odborníci takisto konštatovali, že je potrebné zaviesť samostatné protokoly na liečbu predávkovania IR formami paracetamolu a predávkovania MR formami paracetamolu alebo neznámou formou; a že súčasné nomogramy sa týkajú len IR foriem paracetamolu.

Okrem výhrad vyslovených v súvislosti s MR formami s obsahom paracetamolu ako jedinej zložky dospeli odborníci k záveru, že liečba predávkovania kombinovanými liekmi obsahujúcimi paracetamol/tramadol vyvoláva ďalšie výhrady. Bolo to spôsobené bezpečnostným profilom tramadolu (napr. kľče, vracanie) a skupina usúdila, že to bude veľmi pravdepodobne predstavovať ďalšie problémy v súvislosti s liečbou predávkovania kombinovaným liekom s predĺženým uvoľňovaním s obsahom paracetamolu a tramadolu.

Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh odporučili počas postupu v rámci stratégie na minimalizovanie rizík, aby pohotovostná lekárska služba v prípade otravy okamžite kontaktovala národné toxikologické centrum. Nie je však jasné, či je takéto odporúčanie realizovateľné a či povedie k účinnému minimalizovaniu rizík v celej EÚ, keďže fungovanie týchto centier je v členských štátoch EÚ odlišné. Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh okrem toho navrhli uskutočniť štúdiu bezpečnosti po registrácii (PASS) na získanie podrobných informácií o prípadoch predávkovania paracetamolom a na optimalizovanie liečby predávkovania. Výbor PRAC tiež usúdil, že bez ohľadu na výhrady týkajúce sa realizovateľnosti a účinnosti, nedostatky takýchto opatrení by neboli úmerné, najmä vzhľadom na mierne prínosy týchto liekov.

Vysoká variabilita farmakokinetického profilu pri predávkovaní MR formami lieku obsahujúceho paracetamol a pretrvávajúce neistoty v súvislosti s tým, akú formu (IR formu alebo MR formu paracetamolu) a dávku pacient požil, vedú k závažnej výhrade týkajúcej sa bezpečnosti pri liečbe

predávkovaní paracetamolom. Pre individuálneho pacienta, ktorý sa predávkoval MR formou, to znamená dlhšiu a komplexnejšiu zdravotnú starostlivosť a neistotu, či môže byť poskytnutá primeraná liečba. Takáto neistota nie je pre výbor PRAC prijateľná vzhľadom na závažnosť toxicity pečene súvisiacej s predávkovaním paracetamolom. Protokol založený na systematickej liečbe pomocou NAC by tiež viedol k tomu, že mnoho pacientov by bolo zbytočne liečených alebo nadmerne liečených pomocou NAC, čo nie je úmerné a prijateľné vzhľadom na nežiaduce kožné reakcie, ako je vyrážka, svrbenie, návaly horúčky a gastrointestinálne reakcie, ako je nevoľnosť a vracanie, ktoré súvisia s liečbou pomocou NAC. Všetky tieto neistoty a identifikované nevýhody pre pacientov, ktorí sa predávkovali paracetamolom, vážne spochybňujú realizovateľnosť a spoľahlivosť odporúčaní, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh.

Výbor PRAC dospel k záveru, že štandardný režim liečby otravy paracetamolom vrátane použitia nomogramu, ktorý bol úspešný pri prevencii hepatotoxicity po predávkovaní IR formou, nie je dostatočný pre liečbu predávkovania MR formou paracetamolu. Hoci sa uznalo, že opakovaný odber vzoriek plazmy prispôsobený pacientovi na určenie hladiny paracetamolu a pečňových enzýmov spolu s prispôsobeným podávaním NAC môžu byť dostatočné na zabránenie závažnému poškodeniu pečene, ak pacient vyhľadá lekársku pohotovosť včas, v súčasnosti nemožno vzhľadom na nedostatok dôkazov určiť účinný a úmerný protokol liečby pre takéto predávkovanie.

Okrem toho, realizovateľnosť stanovenia a zavedenia účinných opatrení vo všetkých členských štátoch EÚ je sporná vzhľadom na komplexnosť riadenia dvoch konkrétnych protokolov, dôkladné monitorovanie (zvýšený odber vzoriek krvi) a komplexnosť v dôsledku neistoty súvisiacej s pozitívou formou, čo vedie k predpojatosti voči pacientovi vzhľadom na riziko nepoužitia účinného protokolu a výhradu týkajúcu sa bezpečnosti v súvislosti so zbytočným podávaním NAC.

Bez ohľadu na realizovateľnosť zmeneného protokolu pre liečbu predávkovania, pre výbor PRAC nie je prijateľné vystaviť pacientov takémuto zmenenému protokolu bez dostatočných dôkazov o jeho účinnosti. Preto sa neschválil návrh držiteľov povolenia na uvedenie na trh, aby sa získali ďalšie skúsenosti s týmto navrhnutým zmeneným protokolom prostredníctvom štúdie bezpečnosti po registrácii.

Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhli ďalšie opatrenia, ktoré by ešte viac minimalizovali riziká súvisiace s predávkovaním MR formou, ako je napríklad aktualizovaná písomná informácia pre používateľa, komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (oznámenie DHPC, vzdelávacie materiály), stav predpisovania lieku, obmedzenie prístupu k fľaškovému baleniu a väčšej veľkosti blisterového balenia pre pacientov. Tieto opatrenia na minimalizovanie rizík, ktorých cieľom je znížiť riziko poškodenia pečene po predávkovaní MR formou paracetamolu alebo kombináciou paracetamolu a tramadolu výbor PRAC nepovažoval za dostatočne účinné a spoľahlivé, najmä pokiaľ ide o úmyselné predávkovanie. Výdaj lieku je už viazaný na lekársky predpis v dotknutých členských štátoch EÚ okrem Portugalska – toto opatrenie by malo obmedzenú účinnosť len v Portugalsku a ďalej by neminimalizovalo riziko v iných členských štátoch EÚ. Hoci je obmedzenie veľkosti balenia účinné, neobmedzilo by dostatočne prístup k týmto liekom a pravdepodobne by nezabránilo predávkovaniu, najmä úmyselnému predávkovaniu. Opatrenia na zlepšenie informovanosti o riziku predávkovania (vzdelávacie materiály, informácie o lieku, označenie obalu, oznámenie DHPC) sa nepovažovali za účinné na zabránenie predávkovaniu, najmä úmyselnému predávkovaniu, keďže informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov sú už rozsiahle.

Komplexný farmakokinetický profil po predávkovaní MR formami liekov s obsahom paracetamolu, skutočnosť, že protokol štandardnej liečby pri otrave paracetamolom nie je pre tieto lieky primeraný a závažné riziko hepatotoxicity súvisiacej s predávkovaním paracetamolom teda predstavujú závažné riziko pre verejné zdravie na úrovni Únie.

Neprítomnosť účinných opatrení na dostatočné zabránenie prípadom predávkovania a neistoty súvisiace s realizovateľnosťou a účinnosťou zmenených protokolov liečby pre predávkovanie MR formami na úrovni EÚ, ako aj nevýhody, ktoré by spôsobili pacientom, predstavujú závažné výhrady. Neusudzuje sa, že táto výhrada týkajúca sa bezpečnosti, teda závažné a potenciálne smrteľné poškodenie pečene v prípade predávkovania MR formami paracetamolu, je dostatočne minimalizovaná účinnými opatreniami na minimalizovanie rizík s cieľom zabrániť tomuto riziku a riadiť ho, ak sa vyskytne. Opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC nepovažuje za realizovateľné, účinné a úmerné. Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti identifikovaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti nie je prevýšená prínosmi týchto liekov na liečbu schválených indikácií.

Výbor PRAC preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov s modifikovaným uvoľňovaním s obsahom paracetamolu už nie je priaznivý.

## **Postup opätovného preskúmania**

Po prijatí odporúčania výboru PRAC v septembri 2017 dvaja držitelia povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti GSKCH a KRKA d.d., Novo mesto) požiadali o opätovné preskúmanie odporúčania a predložili podrobné odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie. Uskutočnilo sa zasadnutie druhej skupiny odborníkov.

### **Diskusia výboru PRAC týkajúca sa podrobného odôvodnenia žiadosti o opätovné preskúmanie**

#### **A. Tablety s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúce paracetamol**

Po posúdení podrobného odôvodnenia, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh výbor PRAC potvrdil svoje predchádzajúce stanovisko, že dôkazy o klinickej výhode jednozložkovej MR formy paracetamolu pri chronickej bolesti nie sú dostatočné. Dôkazy o účinnosti pri akútnej bolesti sú presvedčivejšie, ale klinická potreba formy s modifikovaným uvoľňovaním je menej dôležitá a nárokované prínosy lieku nie sú podstatné pre tieto klinické podmienky. Výbor PRAC neidentifikoval na základe dostupných údajov v schválených indikáciách žiadny podstatný klinický prínos, ktorý by bol špecifický len pre MR formu.

Výbor PRAC počas fázy opätovného preskúmania diskutoval o dostupných klinických štúdiách v súvislosti s odôvodnením, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor PRAC uznal nedostatky existujúcich štúdií, keďže ich cieľom nebolo porovnať vplyv dávky s formou na nepredvídateľnú farmakokinetiku alebo výsledok. Z dostupných údajov vyplýva, že pacienti považovaní za vysokorizikových z hľadiska hepatotoxicity sú pacienti s vysokými začiatočnými koncentraciami paracetamolu. Veľká väčšina závažných prípadov hlásených v súvislosti s MR formou paracetamolu sa vyskytla pri predávkovaniach viac než 30 g paracetamolu (čo Marks a kol., 2017, považujú za masívne predávkovanie). Z údajov zo štúdie, ktorú uskutočnil Chiew s kolegami (2017), vyplýva, že miera hepatotoxicity klesá, keď sa pacientom podá buď aktívne uhlie alebo zvýšená dávka NAC. Autori tiež uvádzajú zanedbateľné riziko vyplývajúce z mierneho zvýšenia dávky NAC u pacientov s vysokým podielom paracetamolu.

Rumackov-Matthewov nomogram bol vyvinutý pre jedno predávkovanie s presným časom požitia a na základe neho nemožno presne posúdiť riziko po opakovaných predávkovaniach, po akútnom predávkovaní liekom s postupným uvoľňovaním, keď čas požitia nie je známy alebo keď pacienti vyhľadajú lekársku pomoc po 24 hodinách. Doteraz bola opísaná oneskorená absorpcia alebo dvojité vrcholy pozorované v prípade IR formy a MR formy paracetamolu v závislosti od požitej dávky. Nedostatky Rumackovho-Matthewovho nomogramu už boli identifikované, čo vedie k odlišným

protokolom liečby v prípade súbežného požitia iných liekov (najmä liekov, ktoré ovplyvňujú pohyblivosť žalúdka) alebo v prípadoch, keď od pacientov nemožno získať žiadne informácie (napr. čas požitia nie je známy).

Okrem toho, publikácie opisujúce sériu prípadov predávkovania paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním z Austrálie, napríklad práca Graudinsa a kolegov (2010, 2014), sa považovali za publikácie poskytujúce skúsenosti s protokolom liečby pomocou NAC a za podporné informácie týkajúce sa farmakokinetiky paracetamolu v prípadoch predávkovania MR formou.

Výbor PRAC uznal potrebu lepšej charakterizácie rizika (vzťah k dávke, koncentráciám a toxicite), ako aj potrebu vyriešiť neistoty týkajúce sa liečby pacientov predávkovaných MR formami paracetamolu (napr. príslušná prahová hodnota na začatie podávania NAC, dávka a trvanie liečby pomocou NAC, ako aj optimálna koncentrácia paracetamolu, ktoré je potrebné určiť). Na zasadnutí druhej skupiny odborníkov bol v tomto zmysle vyslovený názor, že model, ktorý v súčasnosti navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie je dostatočný vzhľadom na obmedzenú veľkosť vzorky a ďalšie metodické problémy. Na vyriešenie neistôt spojených s liečbou predávkovania MR formou paracetamolu by bol potrebný mechanistický model zohľadňujúci ďalšie príslušné parametre (napr. rozpustnosť paracetamolu, kinetiku toxického metabolitu (NAPQI) a NAC podaného ako antidotum). Výbor PRAC preto usudzuje, že vzhľadom na veľkosť vzorky potrebnú na to, aby bol model dostatočný na vyriešenie súčasných neistôt, by sa nemohol takýto mechanistický model vyvinúť v primeranom časovom rámci a pacienti by stále boli vystavení riziku predávkovania MR formou paracetamolu.

Uznáva sa, že miera predávkovania nie je rovnaká vo všetkých členských štátoch EÚ v závislosti od rôznych faktorov (napr. právne postavenie, vzorec používania liekov proti bolesti). Usmernenia pre liečbu predávkovania sú v členských štátoch takisto odlišné v závislosti od zdravotníckych systémov. Z dostupných údajov jasne vyplýva, že liečba pomocou NAC sa nemá prerušiť pred ďalším stanovením koncentrácie paracetamolu a hodnoty ALT. V prípadoch, keď požitá dávka alebo čas jej požitia nie sú známe, alebo boli použité rôzne látky, zvyčajne sa okamžite začne liečba pomocou NAC.

V literatúre je k dispozícii len niekoľko štúdií, v ktorých sa skúmalo, či sa dodržiavajú usmernenia pre liečbu a v týchto štúdiách sa zvyčajne použila IR forma a uskutočnili sa najmä v Austrálii. Štúdiá, ktorú uskutočnil Carroll s kolegami (2015) a v ktorej sa skúmal vplyv zmeny usmernení pre liečbu predávkovania v Spojenom kráľovstve však preukázala, že určitý podiel pacientov sa už lieči v závislosti od prípadu, nezávisle od existujúcich usmernení pre liečbu v Spojenom kráľovstve.

Počas opätovného preskúmania sa uskutočnilo porovnanie účinnosti zmeneného protokolu pre liečbu so stanoveným protokolom pre štandardnú liečbu použitým pre liečbu predávkovania IR formou paracetamolu pri prevencii hepatotoxicity súvisiacej s paracetamolom. Druhá skupina odborníkov *ad-hoc* diskutovala o meraní účinnosti upraveného modelu alebo o nových usmerneniach pre liečbu predávkovania MR formou paracetamolu, veľkosť vzorky (100 pacientov) sa však nepovažovala za dostatočnú. Výbor PRAC súhlasil s názormi skupiny odborníkov *ad-hoc*.

Hoci by sa existujúce usmernenia pre liečbu predávkovania mohli upraviť, výbor PRAC usúdil, že vytvorenie spoločného protokolu by viedlo k nadmernému vystaveniu určitých pacientov NAC a k následným rizikám súvisiacim s použitím NAC (napr. precitlivosť vrátane anafylaktického šoku).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v rámci svojej stratégie na minimalizovanie rizík odporučil, aby pohotovostná služba v prípade otravy okamžite kontaktovala národné toxikologické centrum. Realizovateľnosť takéhoto odporúčania je však sporná a výbor PRAC usúdil, že by nevedlo k účinnému minimalizovaniu rizík v celej EÚ, keďže fungovanie týchto centier je v členských štátoch EÚ odlišné.

Okrem toho, držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uskutočniť štúdiu bezpečnosti po registrácii (PASS) na získanie podrobných informácií o prípadoch predávkovania MR formou paracetamolu a na optimalizovanie liečby predávkovania.

Výbor PRAC tiež usúdil, že je sporné, či by uvedené návrhy boli realizovateľné a účinné, a že by účinne nevyriešili riziko hepatotoxicity po zámernom alebo náhodnom predávkovaní. Výbor PRAC posudzoval ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík navrhnuté v rámci postupu opätovného preskúmania (napr. školské programy, obmedzenie na druh a veľkosť balenia, vzdelávacie materiály a priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi), dospel však k záveru, že tieto opatrenia by neboli dostatočné ani vhodné na primerané minimalizovanie rizika úmyselného a neúmyselného predávkovania a následného rizika hepatotoxicity.

## **B. Tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujúce tramadol/paracetamol**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil prehľad literatúry na odôvodnenie klinického prínosu MR kombinácie obsahujúcej tramadol/paracetamol pri liečbe bolesti. MR tablety obsahujúce tramadol/paracetamol sú indikované na liečbu stredne závažnej a závažnej bolesti. Z tohto prehľadu literatúry boli dve publikácie najrelevantnejšie, pričom Lasko s kolegami (2012) skúmali účinnosť MR formy obsahujúcej tramadol/paracetamol pri akútnej bolesti dolnej časti chrbta, zatiaľ čo Lee s kolegami (2013) skúmali chronickú bolesť dolnej časti chrbta. Výbor PRAC uznáva, že MR forma môže poskytnúť primeranú kontrolu bolesti a menej časté dávkovanie znižuje možnosť chýb medikácie a zlepšuje dodržiavanie liečby u pacientov. Vzhľadom na riziko súvisiace s týmito liekmi však výbor PRAC nemohol identifikovať indikáciu s podstatným klinickým prínosom, ktorá by bola špecifická len pre MR formu obsahujúcu tramadol/paracetamol.

Počas opätovného preskúmania sa uskutočnilo zasadnutie skupiny odborníkov *ad-hoc*, pričom odborníci dospeli k záveru, že jedinou skupinou pacientov, pre ktorú by mohla byť MR forma kombinovaného lieku obsahujúceho tramadol/paracetamol prínosom, sú pacienti trpiaci chronickou bolesťou a prerušovaným spánkom v dôsledku bolesti. Odborníci však na druhej strane usúdili, že k dispozícii nie sú dostatočné dôkazy v týchto klinických podmienkach na podporu pridanej hodnoty MR formy obsahujúcej tramadol/paracetamol v porovnaní s inými terapiami v takejto populácii alebo akejkolvek inej skupine pacientov. Výbor PRAC súhlasil s názormi odborníkov.

Vzhľadom na rozdiely v závažnosti ochorení je medzi týmito dvomi populáciami pacientov používajúcich túto kombináciu obsahujúcu tramadol s pevnou dávkou možný rozdiel v riziku samovraždy v porovnaní s MR formou paracetamolu ako jedinej zložky. Takisto je potrebné vziať na vedomie, že môže existovať podskupina osôb zneužívajúcich tramadol, v ktorej je riziko samovraždy odlišné. Okrem toho, vzhľadom na prítomnosť opioidnej zložky existuje riziko neúmyselného predávkovania. Takisto sa konštatovalo, že Úrad pre potraviny a lieky uznáva nebezpečenstvá spojené s predpisovaním kombinácie paracetamolu a opioidov a v januári 2014 zaviedol pevné množstvo paracetamolu schválené na dávkovacia jednotku kombinácie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa odvolal na obmedzený počet prípadov predávkovania hlásených v prípade kombinácie s pevnou dávkou. To je však potrebné chápať v kontexte obmedzeného vystavenia.

Výbor PRAC okrem toho potvrdil, že napriek rozdielu v cieľovej populácii a klinických podmienkach môže MR forma kombinácie s pevnou dávkou obsahujúcej paracetamol/tramadol viesť k predávkovaniam, ktoré sú závažné vzhľadom na riziko hepatotoxicity paracetamolu a toxicity tramadolu (napr. účinky na CNS vrátane vysokého rizika záchvatov a zlyhania obličiek). Tieto predávkovania sú ešte nepredvídateľnejšie a ťažšie liečiteľné než predávkovanie MR formou paracetamolu samotného v dôsledku kombinácie s tramadolom.

Výbor PRAC súhlasil s výsledkom zasadnutia skupiny odborníkov *ad-hoc*, ktoré sa uskutočnilo počas opätovného preskúmania, pričom odborníci dospeli k záveru, že nemožno extrapolovať údaje z farmakokinetického modelu vyvinutého pre paracetamol ako jedinú zložku na kombináciu obsahujúcu

paracetamol/tramadol. Na vyriešenie neistôt spojených s liečbou predávkovania touto kombináciou by bol potrebný samostatný model pre túto kombináciu na základe príslušných údajov.

Výbor PRAC posúdil ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh s cieľom vyriešiť riziko súvisiace s predávkovaním kombináciou, ako je aktualizácia informácií o lieku tak, aby zahŕňala dôraznejšie upozornenia týkajúce sa rizikových pacientov a súbežné použitie s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, oznámenie DHPC a obmedzenie dostupnosti určitého druhu balenia (t. j. fľašiek) a obmedzenie dostupnej veľkosti balenia (max. 48 tabliet). Hoci u detí mladších ako 12 rokov neboli hlásené žiadne prípady predávkovania, výbor PRAC konštatoval, že riziko neúmyselného predávkovania liekom Doreta SR je v tejto populácii pacientov minimálne, napríklad vzhľadom na obmedzené používanie u detí a balenie s detským bezpečnostným uzáverom. Navrhnuté opatrenia sa celkovo nepovažovali za dostatočné ani vhodné na primerané minimalizovanie rizika úmyselného a neúmyselného predávkovania. Pokiaľ ide o malé veľkosti balenia, hoci by mohli byť účinným opatrením na obmedzenie dostupnosti, nebolo by to primerané v prípade liekov, ktoré sa používajú najmä pri chronickej bolesti.

### **Závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika na základe postupu opätovného preskúmania**

V nadväznosti na preskúmanie všetkých údajov predložených v súvislosti s MR formou paracetamolu a MR liekmi s obsahom paracetamolu/tramadolu, najmä v súvislosti s rizikom úmyselného a náhodného predávkovania spojeného s ich používaním, výbor PRAC usúdil, že závažné riziko hepatotoxicity súvisiacej s predávkovaniami a komplexný farmakokinetický profil týchto liekov po predávkovaní, v dôsledku ktorého je protokol štandardnej liečby pre otravu paracetamolom nedostatočný, vedú k závažnému riziku pre verejné zdravie na úrovni Únie. Argumenty, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh a názory vyslovené odborníkmi počas fázy opätovného preskúmania nezmiernili žiadnu z výhrad výboru PRAC, pokiaľ ide o komplexnú farmakokinetiku pozorovanú pri predávkovaní a možnosti liečby.

Výbor PRAC potvrdil svoje stanovisko, že na lepšie charakterizovanie rizík a vyriešenie neistôt súvisiacich s liečbou predávkovaní je potrebná väčšia veľkosť vzorky pre dostatočne silný model a že takýto mechanistický model nemožno vyvinúť v primeranom časovom rámci.

Výbor PRAC posudzoval navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík počas fázy opätovného preskúmania a dospel k záveru, že existujú neistoty súvisiace s ich realizovateľnosťou a účinnosťou, najmä pokiaľ ide o zmenené protokoly pre liečbu v prípade predávkovaní MR formami na úrovni EÚ a potenciálne poškodenie pacientov, ktorí by zbytočne boli nadmerne vystavení NAC.

Usudzuje sa, že závažné a potenciálne smrteľné poškodenie pečene v prípade predávkovania MR formami paracetamolu a MR formami obsahujúcimi paracetamol/tramadol nemožno dostatočne minimalizovať účinnými opatreniami na minimalizovanie rizík na prevenciu tohto rizika a na jeho riadenie, ak sa vyskytne. Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa usudzuje, že toto riziko nie je prevýšené ich prínosmi v schválených indikáciách.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti vrátane konzultácie s druhou skupinou odborníkov *ad-hoc* a argumentáciu, ktorú predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v podrobnom odôvodnení, ako aj pri ústnych vysvetleniach, výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním a liekov s obsahom paracetamolu/tramadolu už nie je priaznivý a odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie týchto liekov na trh.



## Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúce paracetamol (pozri prílohu I),
- výbor PRAC konštatoval, že účinnosť MR foriem paracetamolu ako jedinej zložky alebo v kombinácii s tramadolom bola dokumentovaná na reprezentatívnych modeloch akútnej a chronickej bolesti a že prínosy paracetamolu, ako aj tramadolu vo všeobecnosti sú náležite stanovené. Výbor PRAC vzal na vedomie nárokové konkrétne prínosy MR foriem súvisiace so znížením denného príjmu tabliet z dávkovania 4-krát denne na 3-krát denne pre jednozložkové lieky a zjednodušený režim 2 tablety zo 4 tabliet pre kombinované lieky,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje predložené v súvislosti s predávkovaním MR formami liekov s obsahom paracetamolu vrátane úmyselného a náhodného predávkovania. To zahŕňalo odpovede, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh písomne a počas ústnych vysvetlení, odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie, ktoré predložili dvaja dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh, ako aj odporúčanie dvoch skupín odborníkov pre liečbu otravy, liečbu bolesti a farmakokinetiku, uverejnené štúdie a spontánne hlásenia predávkovania. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie riadenie rizika predávkovaní paracetamolom vo všeobecnosti, na úrovni EÚ aj vo svete,
- výbor PRAC vzal na vedomie vysoko variabilný farmakokinetický profil predávkovaní MR formami paracetamolu a neistoty súvisiace s množstvom a formou lieku, ktoré pacient požil, čo prehľbuje problémy účinného minimalizovania rizika toxicity paracetamolu,
- výbor PRAC takisto konštatoval, že okrem neistôt súvisiacich s tým, ako minimalizovať riziko toxicity paracetamolu, sa predpokladalo, že bezpečnostný profil tramadolu bude predstavovať ďalšie problémy súvisiace s minimalizovaním rizík toxicity (napr. účinky na CNS, vysoké riziko záchvatov a zlyhanie obličiek) po predávkovaní kombinovaným liekom s predĺženým uvoľňovaním s obsahom paracetamolu a tramadolu,
- výbor PRAC vzal tiež na vedomie navrhnuté opatrenia na minimalizovanie rizík s cieľom znížiť riziko predávkovania prostredníctvom vzdelávania, komunikácie a obmedzenia dostupnosti, pričom dospel k záveru, že tieto opatrenia by neboli dostatočné na minimalizovanie rizika zámerného a náhodného predávkovania na prijateľnej úrovni. Okrem toho, opatrenia na minimalizovanie rizík určené na zníženie rizika poškodenia pečene po predávkovaní MR formou paracetamolu alebo kombináciou paracetamolu a tramadolu sa nepovažovali za dostatočne účinné a spoľahlivé,
- vzhľadom na dostupné údaje vrátane podrobného odôvodnenia, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh počas fázy opätovného preskúmania, výbor dospel k záveru, že riziko závažného poškodenia pečene po predávkovaní MR formami liekov s obsahom paracetamolu nemožno primerane minimalizovať tak, aby bolo toto riziko prevýšené prínosmi týchto liekov pri liečbe bolesti a horúčky.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov s modifikovaným uvoľňovaním s obsahom paracetamolu už nie je priaznivý a odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie týchto liekov na trh.

Na zrušenie pozastavenia výbor PRAC odporučil, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili dôkazy o úmerných, realizovateľných a účinných opatreniach na minimalizovanie rizika poškodenia

pečene po úmyselnom alebo náhodnom predávkovaní liekmi s modifikovaným uvoľňovaním s obsahom paracetamolu.

### **Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh**

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie dokumentáciu, ktorú predložil jeden držiteľ povolenia na uvedenie na trh (spoločnosť KRKA d.d., Novo mesto) na podporu svojho lieku a dospela k záveru, že to neovplyvnilo závery výboru PRAC.

#### ***Celkový záver***

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov s obsahom paracetamolu s modifikovaným a predĺženým uvoľňovaním nie je priaznivý.

Koordinačná skupina CMDh preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce paracetamol s modifikovaným a predĺženým uvoľňovaním.

Na zrušenie pozastavenia liekov s obsahom paracetamolu s modifikovaným a predĺženým uvoľňovaním držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia dôkazy na podporu úmerných, realizovateľných a účinných opatrení na zabránenie rizika predávkovania a na minimalizovanie rizika poškodenia pečene po úmyselnom alebo náhodnom predávkovaní liekmi s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúcimi paracetamol.