

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Švedska je 30. junija 2016 sprožila postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgornjih pomislov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, ter izda priporočilo, ali naj se dovoljenje(-a) za promet z zdravilom ohrani(-jo), spremeni(-jo), začasno umakne(-jo) ali prekliče(-jo).

Odbor PRAC je 30. novembra 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Paracetamol je ena najpogosteje uporabljenih učinkovin na svetu; kot antipiretik in analgetik prevladuje že od leta 1955. Uporablja se pri različnih vrstah bolečine, kot so glavobol, migrena, dismenoreja, boleče grlo, kostno-mišične bolečine, bolečine po posegu na zobeh/izdrtju zoba, zobobol in bolečine zaradi osteoartritisa, ter pri povišani telesni temperaturi. V normalnih pogojih uporabe ima ugotovljeno ugodno razmerje med koristmi in tveganji.

V več državah članicah EU so na voljo zdravila s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol in so namenjena dolgotrajnejšemu delovanju. Mednje spadajo zdravila s paracetamolom kot edino učinkovino, in sicer tablete s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo 500 mg, 665 mg ali 1000 mg paracetamola, in tablete s podaljšanim sproščanjem s 500 mg paracetamola. Obstajajo tudi kombinirana zdravila s podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo tramadol/paracetamol v odmerku 75 mg/650 mg.

Navedene posebne koristi formulacij s prirejenim sproščanjem se nanašajo na zmanjšanje dnevnega vnosa tablet (s štirikrat na trikrat dnevno odmerjanje pri zdravilih z eno učinkovino in poenostavljeni režim z dvema namesto štirih tablet pri kombiniranih zdravilih) ne odtehtajo tveganj za toksičnost za jetra v primeru prevelikega odmerjanja.

Glavni pomislek glede varnosti pri paracetamolu je toksičnost za jetra po vnosu velikih, supratrapevtskih odmerkov, ki so lahko smrtni, če se ne zdravijo ustrezno. Paracetamol je učinkovina, za katero v Združenem kraljestvu in nekaterih drugih državah EGP (npr. na Švedskem) najpogosteje poročajo o toksičnem zaužitju, in je najpogostejša učinkovina za namerno samopoškodovanje. Če bolnik, po tem ko je vzel prevelik odmerek, pride na urgenco še pravočasno, obstaja učinkovit protistrup – N-acetilcistein (NAC). V večini držav so sprejeli smernice, ki pri ugotavljanju, ali je treba bolnika zdraviti z NAC ali ne, temeljijo na nomogramu, pri katerem so koncentracije paracetamola v serumu povezane s številom ur, ki so pretekle med zaužitjem in krvno preiskavo. Večina epizod hepatotoksičnosti je posledica poznega prihoda v bolnišnico.

Pri tabletah paracetamola s prirejenim sproščanjem je bilo od izdaje dovoljenja za promet z zdravilom prejetih 319 spontanih poročil o neželenih učinkih zaradi prevelikega odmerka. Od teh 319 primerov so skoraj vsi (98 %) s Švedske (67 %) in iz Avstralije (31 %). Večina bolnikov je okrevala oziroma se je njihovo stanje izboljšalo, dva bolnika pa sta potrebovala presaditev jeter. Med 319 primeri, o katerih so poročali, je bilo pet smrtnih. Po poročilih je bilo sedem primerov nenamernih, nobeden od njih pa ni bil smrten.

S poizvedovanjem pri nacionalnih centrih za zastupitve v okviru tega postopka so našli tri primere prevelikega odmerjanja (od katerih nobeden ni bil smrten), ki so vključevali kombinirano zdravilo s fiksno kombinacijo tramadola/paracetamola, saj se trži samo zdravilo Doreta SR. Zdravilo Diliban retard še ni bilo dano na trg EU.

Podatki, ki jih je objavil švedski center za zastupitve, navajajo, da so pri 53 bolnikih poročali o prevelikem odmerjanju s paracetamolom 665 mg s prirejenim sproščanjem (razpon 10–166 g).

Farmakokinetični profili so se med bolniki, zastrupljenimi s formulacijami s prirejenim sproščanjem, zelo razlikovali. Pri zastrupljenih bolnikih je prišlo do podaljšanega trajanja absorpcije in končne razpolovne dobe, včasih z dvojnimi vrhovi. Pri 19 % primerov so opazili pozno prečkanje črte nomograma za standardno zdravljenje. Pri enajstih bolnikih (21 %) so bile po 24 urah ali pozneje vrednosti serumske alanin-aminotransferaze (ALT) zunaj referenčnega razpona (ALT > 50 i.e./l). Od teh se je pri šestih bolnikih pojavila hepatotoksičnost (ALT > 1 000 i.e./l). Sedem od enajstih bolnikov z vrednostjo ALT nad referenčnim razponom so z NAC zdravili v osmih urah po zaužitju, hepatotoksičnost pa se je pojavila pri treh. Odbor PRAC je zaključil, da so priporočila za zdravljenje prevelikega odmerjanja na podlagi standardnih formulacij paracetamola, vključno z uporabo nomograma, po zaužitju toksičnih odmerkov formulacij s prirejenim sproščanjem neustrezna. Odmerek je pomemben dejavnik pri razlagi podatkov o zastrupitvi s paracetamolom. Znanstvena skupnost se strinja, da so izrazito preveliki odmerki še poseben izziv, ki ga je treba obravnavati. Inherentne farmakokinetične lastnosti teh zdravil s prirejenim sproščanjem, pri katerih se en del vsebnosti paracetamola sprosti takoj, drugi (večji) del pa z zapoznelim sproščanjem, se razlikujejo od lastnosti formulacij s takojšnjim sproščanjem. To pomeni, da so farmakokinetični profili tudi pri prevelikem odmerjanju drugačni, kar podpirajo razpoložljivi podatki, vključno z objavljenim nizom primerov. To vključuje nepričakovano podaljšano izpostavljenost paracetamolu in dvojne vrhove. Ukrepi modeliranja in simulacije, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, GSK Consumer Healthcare, te nepredvidljivosti niso zadostno odpravili. Nadalje vpliv dejavnikov tveganja, kot so sočasna zdravila ali osnovne bolezni, na farmakokinetični profil, zlasti na zakasnjeno delovanje in nastanek dvojnih vrhov, ni dovolj pojasnjen, da bi lahko napovedali, katera populacija je izpostavljena tveganju, in bolje obravnavali primere prevelikega odmerjanja z zdravili, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem.

V okviru postopka se je sestala priložnostna strokovna skupina znanstvenih in kliničnih strokovnjakov za obravnavo zastrupitev. Strokovnjaki so bili enakega mnenja kot odbor PRAC glede zapletov pri ocenjevanju in zdravljenju zastrupitev s paracetamolom s prirejenim sproščanjem in posledično povezanimi možnostmi za resne škodljive učinke, kar je posledica nepredvidljivega profila sproščanja paracetamola s prirejenim sproščanjem, farmakokinetičnega profila in težav pri ugotavljanju in uvajanju najboljšega protokola zdravljenja zastrupitev s paracetamolom s prirejenim sproščanjem. Strokovnjaki so poudarili tudi, da bi morali biti vzpostavljeni ločeni protokoli za zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola s takojšnjim sproščanjem in prevelikega odmerjanja paracetamola s prirejenim sproščanjem oziroma neznane formulacije ter da trenutni nomogrami veljajo samo za formulacije s paracetamolom s takojšnjim sproščanjem.

Poleg pomislekov, ki so jih izrazili v povezavi s formulacijami, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem kot edino učinkovino, so strokovnjaki zaključili, da zdravljenje prevelikega odmerjanja kombiniranih zdravil s paracetamolom/tramadolom vzbuja dodatne pomisleke. To je posledica varnostnega profila tramadola (npr. konvulzije, bruhanje), za katerega je skupina menila, da zelo verjetno pomeni dodatne izzive pri obravnavi prevelikega odmerjanja kombiniranega zdravila s paracetamolom in tramadolom s podaljšanim sproščanjem.

Med postopkom so vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom kot del strategije zmanjševanja tveganja priporočili, da naj se nujna medicinska pomoč v primeru zastrupitve takoj obrne na nacionalni center za zastrupitve. Vendar pa ni jasno, ali je tovrstno priporočilo izvedljivo in ali se bo s tem učinkovito zmanjšalo tveganje po vsej EU, saj se delovanje teh centrov med državami članicami EU razlikuje. Poleg tega so vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predlagali izvedbo študije varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS), s katero bi zbrali podrobnosti o primerih prevelikega odmerjanja paracetamola in optimizirali zdravljenje prevelikega odmerjanja. Odbor PRAC je menil tudi, da ne glede na pomisleke o izvedljivosti in učinkovitosti pomanjkljivosti tovrstnih ukrepov ne bi bile sorazmerne, zlasti glede zmernih koristi teh zdravil.

Velika spremenljivost farmakokinetičnega profila pri prevelikem odmerjanju zdravila, ki vsebuje paracetamol s prirejenim sproščanjem, in stalne negotovosti, povezane s formulacijo (paracetamol s takojšnjim ali prirejenim sproščanjem) in odmerkom, ki ju je bolnik zaužil, predstavljajo resne pomisleke o varnosti pri obravnavi prevelikega odmerjanja paracetamola. Pri posameznem bolniku, ki je zaužil prevelik odmerek s prirejenim sproščanjem, to pomeni daljšo in zapletenejšo obravnavo pri zdravstvenih delavcih ter negotovost, ali je mogoče zagotoviti ustrezno zdravljenje. Ta negotovost zaradi resnosti toksičnosti za jetra, povezane s prevelikim odmerjanjem paracetamola, za odbor PRAC ni sprejemljiva. Protokol na podlagi sistematskega zdravljenja z NAC bi privedel do številnih primerov bolnikov, ki bi se po nepotrebem ali čezmerno zdravili z NAC, kar ni sorazmerno in sprejemljivo glede na neželene učinke na kožo, kot so izpuščaji, srbenje, vročinski oblivi, in na prebavila, kot sta navzeja in bruhanje, povezane z zdravljenjem z NAC. Vse navedene negotovosti in prepoznane slabosti pri bolnikih, ki vzamejo prevelik odmerek paracetamola, resno postavljajo pod vprašaj izvedljivost in zanesljivost priporočil, ki sta jih predlagala imetnika dovoljenj za promet z zdravilom.

Odbor PRAC je zaključil, da je standardni režim zdravljenja zastrupitve s paracetamolom, vključno z uporabo nomograma, ki je uspešen pri preprečevanju hepatotoksičnosti po prevelikem odmerjanju paracetamola s takojšnjim sproščanjem, neustrezen pri obravnavi prevelikega odmerjanja formulacije paracetamola s prirejenim sproščanjem. Čeprav je bilo ugotovljeno, da ponavljajoče se in bolniku prilagojeno vzorčenje plazme za ugotavljanje ravni paracetamola in jetrnih encimov skupaj s prilagojenim dajanjem NAC utegne zadoščati za preprečevanje resne poškodbe jeter, če bolnik pravočasno pride na urgenco, zaradi pomanjkanja dokazov trenutno ni mogoče določiti učinkovitega in sorazmernega protokola za preveliko odmerjanje pri tovrstnem prevelikem odmerjanju.

Tudi izvedljivost ugotavljanja in uvajanja učinkovitih ukrepov v vseh državah članicah EU je vprašljivo, in sicer zaradi zapletenosti vodenja dveh posebnih protokolov, skrbnega spremljanja (večkratnih odvzemov krvi) in zapletenosti, ki je posledica negotovosti glede zaužitega formulacije, ki je bistvenega pomena za bolnika v smislu tveganja, da ne bo uporabljen učinkovit protokol, ter varnostnih pomislekov, povezanih z nepotrebim dajanjem NAC.

Ne glede na izvedljivost pregledanega protokola za preveliko odmerjanje za odbor PRAC ni sprejemljivo, da bi bolnike tovrstnemu pregledanemu protokolu izpostavljali brez zadostnih dokazov o njegovi učinkovitosti. Zato predlog imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, da bi dodatne izkušnje glede tega predlaganega pregledanega protokola pridobili s pomočjo študije varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom ni bil sprejet.

Vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predlagali dodatne ukrepe, ki bi nadalje zmanjšali tveganja, povezana s prevelikim odmerjanjem formulacije s prirejenim sproščanjem, na primer posodobljeno navodilo za uporabo, sporočilo za zdravstvene delavce (neposredno obvestilo za zdravstvene delavce, izobraževalno gradivo), status predpisovanja, omejitev dostopa do pakiranj v stekleničkah in večjih pretisnih omotov za bolnike. Odbor PRAC je menil, da ti ukrepi za zmanjšanje tveganja za poškodbe jeter po prevelikem odmerjanju formulacije paracetamola s prirejenim sproščanjem ali kombinacije paracetamola in tramadola niso dovolj učinkoviti in zanesljivi, zlasti kar zadeva namerno preveliko odmerjanje. Zdravilo se že izdaja le na recept v zadevnih državah članicah EU razen Portugalske – učinek tega ukrepa bi bil tako omejen le na Portugalsko, v drugih državah članicah EU pa tveganja ne bi nadalje zmanjšal. Omejitev velikost pakiranja sicer ne bi bila čisto brez učinka, vendar ne bi dovolj omejila dostopa do teh zdravil. Zelo malo verjetno je, da bi preprečila preveliko odmerjanje, zlasti namerno. Ukrepi izboljšanja zavedanja o tveganju prevelikega odmerjanja (izobraževalno gradivo, informacije o zdravilu, označevanje, neposredno obvestilo za zdravstvene delavce) ni bil ocenjen kot učinkovit pri preprečevanju prevelikega odmerjanja, zlasti namernega, saj so informacije za bolnike in zdravstvene delavce že zdaj obširne.

Zapleten farmakokinetični profil po prevelikem odmerjanju zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, in dejstvo, da je standardni protokol zdravljenja zastrupitve s paracetamolom pri teh zdravilih neustrezen, ter resno tveganje za hepatotoksičnost, povezano s prevelikim odmerjanjem paracetamola, torej pomenijo resno tveganje za javno zdravje na ravni Unije.

Odsotnost učinkovitih ukrepov za zadostno preprečevanje prevelikega odmerjanja in negotovosti glede izvedljivosti in učinkovitost revidiranih protokolov zdravljenja prevelikega odmerjanja formulacij s prirejenim sproščanjem v vsej EU ter slabosti, ki jih to prinaša za bolnike, predstavljajo resne pomisleke. Ta pomislek glede varnosti za resno in možno smrtno okvaro jeter pri prevelikem odmerjanju formulacij paracetamola s prirejenim sproščanjem ni dovolj zmanjšan z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki bi to tveganje preprečili in obvladali, kadar bi se pojavilo. Odbor PRAC je ocenil, da ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, niso izvedljivi, učinkoviti in sorazmerni. Glede na navedeno koristi teh zdravil za zdravljenje odobrenih indikacij ne odtehtajo ugotovljenega pomisleka glede varnosti.

Posledično odbor PRAC meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, ni več ugodno.

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC septembra 2017 sta dva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (GSKCH in KRKA d.d., Novo mesto) zahtevala ponovno proučitev priporočila in predložila podrobno opisane razloge zanjo. Sklicano je bilo drugo srečanje strokovne skupine.

Razprava odbora PRAC v zvezi s podrobno opisanimi razlogi za ponovno proučitev

A. Tablete s paracetamolom s prirejenim sproščanjem

Po proučitvi podrobno opisanih razlogov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor PRAC potrdil svoje predhodno stališče, da so dokazi o klinični prednosti monokomponentnega paracetamola s prirejenim sproščanjem pri kronični bolečini zelo slabi. Dokazi učinkovitosti pri akutni bolečini so tdrnejši, vendar je klinična potreba po formulaciji s prirejenim sproščanjem manj pomembna in navedene koristi zdravila v tem kliničnem primeru niso bistvenega pomena. Na podlagi razpoložljivih podatkov odbor PRAC pri odobrenih indikacijah ni ugotovil nobene bistvene klinične koristi, ki bi bila posebna samo za formulacijo s prirejenim sproščanjem.

Odbor PRAC je glede na razloge, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med ponovno proučitvijo, obravnaval razpoložljive klinične študije. Priznal je omejitve obstoječih študij, saj niso bile zasnovane za primerjavo vpliva odmerka glede na formulacijo na nepredvidljivo farmakokinetiko ali izid. Razpoložljivi podatki kažejo, da so bolniki, ki imajo večje tveganje za hepatotoksičnost, tisti, ki imajo visoke začetne koncentracije paracetamola. Velika večina resnih primerov, o katerih so poročali pri formulacijah paracetamola s prirejenim sproščanjem, se je zgodila pri prevelikem odmerjanju paracetamola v odmerkih, ki so presegali 30 g (kar Marks et al., 2017, obravnavajo kot znatno prevelik odmerek). Podatki študije, ki so jo opravili Chiew in sodelavci (2017), kažejo, da se stopnja hepatotoksičnosti zmanjšuje, kadar bolniki prejmejo aktivno oglje ali večji odmerek NAC. Avtorji navajajo tudi zanemarljivo tveganje zaradi zmerne povečanje odmerka NAC pri bolnikih z visokim razmerjem paracetamola.

Rumack-Matthewov nomogram je bil razvit za enkratno prevelik odmerek, z natančno znanim časom zaužitja, in ne more točno oceniti tveganja po večkratnih prevelikih odmerkih, po akutnem prevelikem odmerku zdravila s podaljšanim sproščanjem ali kadar je čas zaužitja neznan ali bolnik pride na urgenco po več kot 24 urah. Do zdaj so opisali zapoznelo absorpcijo ali dvojne vrhove, ki so jih opazili pri formulacijah paracetamola s takojšnjim in prirejenim sproščanjem ter so bili odvisni od zaužitega

odmerka. Pomanjkljivosti Rumack-Matthewovega nomograma so že bile prepoznane, zato že obstajajo nadomestni protokoli zdravljenja za primere sočasnega zaužitja drugih zdravil (zlasti tistih, ki vplivajo na želodčno gibljivost) ali primere, kadar od bolnikov ni mogoče pridobiti nobenih informacij (npr. neznan čas zaužitja).

Poleg tega so bili objavljeni nizi objav primerov prevelikega odmerjanja paracetamola s prirejenim sproščanjem iz Avstralije, npr. Graudins in sodelavci (2010, 2014), ki po oceni zagotavljajo izkušnje o protokolu zdravljenja z NAC in podporne informacije glede farmakokinetike paracetamola v primerih prevelikega odmerjanja formulacije s prirejenim sproščanjem.

Odbor PRAC je potrdil potrebo po boljši opredelitvi tveganja (razmerje med odmerkom, koncentracijami in toksičnostjo) ter potrebo po obravnavi negotovosti pri zdravljenju bolnikov, ki so zaužili prevelik odmerek zdravil s paracetamolom s prirejenim sproščanjem (npr. ustrezna meja za uvedbo NAC, odmerek in trajanje zdravljenja z NAC ter optimalno število določitev koncentracije paracetamola). V tem smislu so na drugem srečanju strokovne skupine izrazili mnenje, da model, ki ga je trenutno predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zaradi omejitev velikosti vzorca in nadaljnjih metodoloških izzivov ne zadošča. Za obravnavo negotovosti pri zdravljenju primerov prevelikega odmerjanja formulacije paracetamola s prirejenim sproščanjem bi bil potreben mehanicističen model, ki bi upošteval druge pomembne parametre (npr. topnost paracetamola, kinetiko toksičnega presnovka (NAPQUI) in NAC, danega kot protistrup). Zato odbor PRAC meni, da glede na velikost vzorca, ki bi bila potrebna za moč modela, da bi ta zadoščal za obravnavo trenutnih negotovosti, takega mehanicističnega modela ni mogoče razviti v razumnem časovnem okviru in da bi bili bolniki še vedno izpostavljeni tveganju za preveliko odmerjanje paracetamola s prirejenim sproščanjem.

Priznava se, da stopnja prevelikega odmerjanja ni enaka v vseh državah članicah EU in je odvisna od različnih dejavnikov (npr. pravnega statusa, načina uporabe protibolečinskih zdravil). Tudi smernice zdravljenja prevelikega odmerjanja se med državami članicami razlikujejo glede na zdravstveni sistem. Razpoložljivi podatki jasno kažejo, da se zdravljenje z NAC ne sme prekiniti, dokler se ne določi dodatna koncentracija paracetamola in vrednost ALT. Kadar zaužiti odmerek ali čas zaužitja nista znana ali ko je bolnik zaužil več različnih učinkovin, se zdravljenje z NAC običajno uvede takoj.

V literaturi je objavljenih le nekaj študij, ki proučujejo upoštevanje smernic zdravljenja, večina med njimi pa je bila opravljena s formulacijo s takojšnjim sproščanjem in večinoma v Avstraliji. Študija, ki so jo opravili Carroll in sodelavci (2015), v kateri so proučevali vpliv sprememb smernic zdravljenja prevelikega odmerjanja v Združenem kraljestvu, je pokazala, da se določen del bolnikov že zdravi glede na posamezno presojo in neodvisno od obstoječih smernic zdravljenja v Združenem kraljestvu.

V okviru ponovne proučitve je bila opravljena primerjava med učinkovitostjo pregledanega protokola zdravljenja in standardnega uveljavljenega protokola zdravljenja, ki se uporablja za zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola s takojšnjim sproščanjem pri preprečevanju hepatotoksičnosti, povezane s paracetamolom. O merjenju učinkovitosti spremenjenega modela ali novih smernic za zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola s prirejenim sproščanjem je razpravljala druga priložnostna strokovna skupina, vendar velikost vzorca (100 bolnikov) ni bila ocenjena kot zadostna. Odbor PRAC se je strinjal s stališči priložnostne strokovne skupine.

Obstoječe smernice zdravljenje prevelikega odmerjanja je sicer mogoče prilagoditi, vendar je odbor PRAC menil, da bi bili zaradi priprave skupnega protokola določeni bolniki preveč izpostavljeni NAC, pojavila pa bi se nadaljnja tveganja, povezana z uporabo NAC (npr. preobčutljivost, vključno z anafilaktičnim šokom).

V okviru svoje strategije zmanjševanja tveganja sta imetnika dovoljenj za promet z zdravilom priporočila, da naj se nujna medicinska pomoč v primeru zastrupitve takoj obrne na nacionalni center

za zastrupitve. Vendar pa je izvedljivost tovrstnega priporočila vprašljiva in odbor PRAC je presodil, da s tem ne bi učinkovito zmanjšala tveganja po vsej EU, saj se delovanje teh centrov med državami članicami EU razlikuje.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal izvedbo študije varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS), s katero bi zbrali podrobnosti o primerih prevelikega odmerjanja paracetamola s prirejenim sproščanjem in optimizirali zdravljenje prevelikega odmerjanja.

Odbor PRAC je menil tudi, da imajo zgornji predlogi vprašljivo izvedljivost in učinkovitost ter da ne bi učinkovito obravnavali tveganja za hepatotoksičnost po namernem ali nenamernem prevelikem odmerjanju. Proučil je tudi druge ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki so jih predlagali v okviru postopka ponovne proučitve (npr. šolski programi, omejitev vrste in velikosti pakiranja, izobraževalna gradiva in neposredna obvestila za zdravstvene delavce), vendar je zaključil, da ti ukrepi ne bi bili niti zadostni niti primerni za ustrezno zmanjšanje tveganja za namerno in nenamerno preveliko odmerjanje ter posledično tveganje za hepatotoksičnost.

B. Tablete s tramadolom/paracetamolom s podaljšanim sproščanjem

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za utemeljitev klinične koristi kombinacije tramadola/paracetamola s prirejenim sproščanjem pri obvladovanju bolečine predložil pregled literature. Tablete s tramadolom/paracetamolom s prirejenim sproščanjem so indicirane za zdravljenje zmernih in hudih bolečinskih stanj. Med pregledom literature sta bili najpomembnejši dve objavi, in sicer so Lasko in sodelavci (2012) proučevali učinkovitost formulacije s tramadolom/paracetamolom s prirejenim sproščanjem pri akutni bolečini v križu, Lee in sodelavci (2013) pa pri kronični bolečini v križu. Odbor PRAC je priznal, da formulacija s prirejenim sproščanjem lahko zagotovi ustrezen nadzor nad bolečino, manjše število odmerjanj pa zmanjšuje možnost za napake pri jemanju zdravila in izboljšuje bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju. Vendar pa glede na tveganje, povezano s temi zdravili, ni mogel določiti indikacije z bistveno klinično koristjo, ki bi bila značilna samo za formulacijo s tramadolom/paracetamolom s prirejenim sproščanjem.

Na srečanju priložnostne strokovne skupine, sklicanem v okviru ponovne proučitve, so strokovnjaki zaključili, da so edini bolniki, ki bi utegnili imeti korist od kombiniranega zdravila s tramadolom/paracetamolom s prirejenim sproščanjem, bolniki, ki trpijo zaradi kronične bolečine in motenega spanja zaradi bolečin. Po drugi strani so strokovnjaki menili tudi, da je v tem kliničnem primeru premalo dokazov, ki bi podpirali dodano vrednost formulacije s tramadolom/paracetamolom s prirejenim sproščanjem pred drugimi vrstami zdravljenja v tej populaciji ali v kateri koli drugi skupini bolnikov. Odbor PRAC se je strinjal s stališči strokovnjakov.

Zaradi razlike v resnosti stanj obstaja možnost razlike v tveganju za samomorilnost med tema dvema populacijama bolnikov, ki uporabljata kombinacijo s fiksnim odmerkom s tramadolom v primerjavi z monokomponentnim paracetamolom s prirejenim sproščanjem. Treba je upoštevati tudi, da lahko obstaja podskupina bolnikov, ki zlorablajo tramadol, pri katerih je tveganje za samomorilnost drugačno. Poleg tega zaradi prisotnosti opioidne sestavine obstaja tudi tveganje za nenamerno preveliko odmerjanje. Poudarjeno je bilo tudi, da je agencija ZDA za zdravila in prehrano (FDA) ugotovila nevarnosti kombinacije paracetamola in opioidov na recept ter je januarja 2014 uvedla točno določeno količino paracetamola, ki je odobrena na odmerno enoto kombinacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je skliceval na omejeno število primerov prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali pri fiksni kombinaciji odmerkov. Vendar je to treba obravnavati z vidika omejene izpostavljenosti.

Nadalje je odbor PRAC potrdil, da lahko kljub razliki v ciljni populaciji in kliničnem okolju fiksna kombinacija odmerkov paracetamola s prirejenim sproščanjem/tramadola privede do prevelikega

odmerjanja, ki je resno z vidika tveganja za hepatotoksičnost paracetamola in toksičnosti tramadola (npr. učinki na CŽS, vključno z velikim tveganjem za epileptične napade, in ledvična odpoved). Tovrstni primeri prevelikega odmerjanja so zaradi kombinacije s tramadolom še bolj nepredvidljivi in zapletenejši za obravnavo kot samo paracetamol s prirejenim sproščanjem.

Odbor PRAC se je strinjal z izidom srečanja priložnostne strokovne skupine, sklicanim v okviru ponovne proučitve, pri čemer so strokovnjaki zaključili, da farmakokinetičnega modela, pripravljenega za paracetamol kot edino sestavino, ni mogoče ekstrapolirati na kombinacijo paracetamola/tramadola. Za kombinacijo bi bil potreben ločen model, oblikovan na podlagi ustreznih podatkov, ki bi obravnaval negotovosti pri zdravljenju prevelikega odmerjanja kombiniranega zdravila.

Odbor PRAC je proučil tudi druge ukrepe za zmanjšanje tveganja, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za obravnavo tveganja, povezanega s prevelikim odmerjanjem kombinacije, kot so posodobitev informacij o zdravilu, ki bi vključevale močnejša opozorila, povezana z ogroženimi bolniki, in sočasno uporabo drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, neposredna obvestila za zdravstvene delavce ter omejitve razpoložljivosti določenih vrst pakiranja (tj. stekleničk) in omejitev razpoložljivih velikosti pakiranja (največ 48 tablet). Pri otrocih, mlajših od 12 let, sicer niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja, vendar je odbor PRAC opozoril, da je tveganje za nenamerno preveliko odmerjanje z zdravilom Doreta SR pri tej populaciji bolnikov zaradi npr. omejene uporabe pri otrocih in za otroke varnega pakiranja minimalno. Na splošno so bili predlagani ukrepi ocenjeni kot nezadostni in neprimerni za ustrezno zmanjšanje tveganja za namerno in nenamerno preveliko odmerjanje. Kar zadeva majhne velikosti pakiranja, bi te sicer lahko bile učinkovit ukrep za omejitve razpoložljivosti, kar pa ne bi bilo primerno za zdravila, ki so večinoma pomembna pri kronični bolečini.

Zaključki o razmerju med tveganji in koristmi po postopku ponovne proučitve

Po pregledu vseh podatkov, predloženih v povezavi z zdravili s paracetamolom s prirejenim sproščanjem in paracetamolom/tramadolom s prirejenim sproščanjem, je odbor PRAC presodil, da zlasti glede tveganja za namerno in nenamerno preveliko odmerjanje, povezanega z njihovo uporabo, resno tveganje za hepatotoksičnost, povezano s prevelikim odmerjanjem, in zapleten farmakokinetični profil teh zdravil po prevelikem odmerjanju, zaradi česar je standardni protokol zdravljenja zastrupitve s paracetamolom neustrezen, pomenita resno tveganje za javno zdravje na ravni Unije. Utemeljitev, ki sta jih predstavila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, in stališča strokovnjakov med ponovno proučitvijo niso odpravili nobenega pomisleka odbora PRAC glede zapletene farmakokinetike, opažene pri prevelikem odmerjanju, in možnosti zdravljenja prevelikega odmerjanja.

Odbor PRAC je potrdil svoje stališče, da je za boljše opredelitev tveganj in obravnavo negotovosti pri zdravljenju prevelikega odmerjanja potrebna večja velikost vzorca, ki bi omogočila zadostno moč modela, ter da takšnega mehanicističnega modela ni mogoče razviti v razumnem časovnem okviru.

Odbor PRAC je med ponovno proučitvijo ocenil predlagane ukrepe za zmanjšanje tveganja in zaključil, da obstajajo negotovosti glede njihove izvedljivosti in učinkovitosti, zlasti glede pregledanih protokolov zdravljenja prevelikega odmerjanja formulacij s prirejenim sproščanjem v vsej EU in morebitnih škodljivih posledic za bolnike, ki bi bili po nepotrebem čezmerno izpostavljeni NAC.

Šteje se, da resnih in možnih smrtnih okvar jeter pri prevelikem odmerjanju formulacij s paracetamolom s prirejenim sproščanjem in paracetamolom/tramadolom s prirejenim sproščanjem ni mogoče dovolj zmanjšati z učinkovitimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki bi to tveganje preprečili in obvladali, kadar bi se pojavilo. Glede na navedeno se ocenjuje, da koristi pri odobrenih indikacijah tega tveganja ne odtehtajo.

Zato je odbor PRAC glede na vse navedeno, vključno s posvetovanjem z drugo priložnostno strokovno skupino, in utemeljitve, ki sta jih predstavila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v podrobno opisanih razlogih in ustnih obrazložitvah, zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem in paracetamol/tramadol, ni več ugodno, in priporočil, da se dovoljenja za promet s temi zdravili začasno umaknejo.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem (glejte Prilogo I);
- odbor PRAC je ugotovil, da je bila učinkovitost paracetamola s prirejenim sproščanjem kot edino učinkovino ali v kombinaciji s tramadolom dokumentirana pri reprezentativnih modelih akutne in kronične bolečine ter da so koristi paracetamola in tramadola na splošno dobro uveljavljene. Upošteval je, da se navedene posebne koristi formulacij s prirejenim sproščanjem nanašajo na zmanjšanje dnevnega vnosa tablet, in sicer s štirikrat na trikrat dnevno odmerjanje pri zdravljenju z eno učinkovino in poenostavljeni režim z dvema namesto štirih tablet pri kombiniranih zdravilih;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, predložene v povezavi s prevelikim odmerjanjem zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, vključno z namernim in nenamernim prevelikim odmerjanjem. To je vključevalo odgovore, ki sta jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, razloge za ponovno proučitev, kot sta jih predložila zadevna imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, ter nasvet dveh skupin strokovnjakov za zdravljenje zastrupitve, obvladovanje bolečine in farmakokinetiko, objavljene študije in spontana poročila o prevelikem odmerjanju. Odbor PRAC je obravnaval tudi obvladovanje tveganja za preveliko odmerjanje paracetamola na splošno v EU in po svetu;
- odbor PRAC je presodil, da zelo spremenljivi farmakokinetični profil prevelikih odmerkov formulacij paracetamola s prirejenim sproščanjem in negotovosti, povezane s količino in formulacijo zdravila, ki ju je bolnik zaužil, povečujejo izzive pri učinkovitem zmanjševanju tveganja za toksičnost paracetamola;
- odbor PRAC je opozoril tudi, da poleg negotovosti glede zmanjševanja tveganja za toksičnost paracetamola tudi varnostni profil tramadola pomeni dodatne izzive pri zmanjševanju tveganj za toksičnost (npr. učinki na CŽS, visoko tveganje za epileptične napade in ledvično odpoved) po prevelikem odmerjanju kombiniranega zdravila s podaljšanim sproščanjem, ki vsebuje paracetamol in tramadol;
- odbor PRAC je obravnaval tudi predlagane ukrepe za zmanjšanje tveganja za preveliko odmerjanje, ki vključujejo izobraževanje, sporočanje in omejitve razpoložljivosti, ter zaključil, da ti ukrepi ne bi zadoščali za zmanjšanje tveganja za namerno in nenamerno preveliko odmerjanje na sprejemljivo raven. Poleg tega ukrepi za zmanjšanje tveganja za poškodbe jeter po prevelikem odmerjanju formulacije paracetamola s prirejenim sproščanjem ali kombinacije paracetamola in tramadola niso dovolj učinkoviti in zanesljivi;

je odbor PRAC glede na razpoložljive podatke, vključno s podrobno opisanimi razlogi, ki sta jih imetnika dovoljenj za promet z zdravilom predložila med ponovno proučitvijo, zaključil, da tveganja za resno poškodbo jeter po prevelikem odmerjanju zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, ni mogoče ustrezno zmanjšati v obsegu, da bi koristi teh zdravil pri zdravljenju bolečine in povišane telesne temperature to tveganje odtehtali.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je zato zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, ni več ugodno, in priporočil, da se dovoljenja za promet s temi zdravili začasno umaknejo.

Za preklic začasnega umika je odbor PRAC priporočil, naj imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložijo sorazmerne, izvedljive in učinkovite ukrepe za zmanjšanje tveganja za poškodbo jeter po namernem ali nenamernem prevelikem odmerjanju zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CMDh strinjal s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Skupina CMDh je obravnavala dokumentacijo, ki jo je predložil en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (KRKA d.d., Novo mesto) v podporo svojemu zdravilu, in zaključila, da ne vpliva na zaključke odbora PRAC.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim in podaljšanim sproščanjem, ni ugodno.

Zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča začasen umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim in podaljšanim sproščanjem.

Za preklic začasnega umika zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim in podaljšanim sproščanjem, morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložiti dokaze v podporo sorazmernim, izvedljivim in učinkovitim ukrepom za preprečevanje tveganja za preveliko odmerjanje in zmanjšanje tveganja za poškodbo jeter po namernem ali nenamernem prevelikem odmerjanju zdravil, ki vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem.