

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 30 juni 2016 inledde Sverige ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och bad PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att bedöma hur ovan nämnda farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning (depot) som innehåller paracetamol, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandena för försäljning för dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 30 november 2017, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Paracetamol är en av de oftast använda sammansättningarna i världen; dess användning som antipyretikum eller analgetikum har dominerat sedan 1955. Paracetamol används vid olika typer av smärta såsom huvudvärk, migrän, dysmenorré, halsont, muskuloskeletal smärta, smärta efter tandingrepp/tandutdragning, tandvärk och smärta vid osteoartrit samt mot feber. Under normala användningsvillkor har det en etablerad gynnsam nytta-riskprofil.

Läkemedel med modifierade eller förlängda frisättningsegenskaper som innehåller paracetamol, vilka är avsedda för att ge en längre verkan, är tillgängliga i flera EU-medlemsstater. Dessa innefattar läkemedel med paracetamol som enda innehållsämne; nämligen tabletter med modifierad frisättning (MR) som innehåller 500 mg, 665 mg eller 1 000 mg paracetamol, och paracetamol 500 mg depottablett. Dessutom finns det depotkombinationsprodukter som innehåller tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg.

De påstådda specifika fördelarna med MR-formuleringarna är relaterade till en reduktion av det dagliga tablettintaget (dosering från 4 till 3 gånger dagligen för tabletterna med ett enda innehållsämne, och den förenklade regimen med 2 från 4 tabletter för kombinationsprodukterna) uppväger inte riskerna för levertoxicitet i fall av överdos.

Det huvudsakliga säkerhetsproblemet med paracetamol är levertoxicitet efter intag av höga, supratherapeutiska doser, vilket kan leda till dödsfall utan rätt behandling. Paracetamol är det oftast rapporterade toxiska intaget av en läkemedelssubstans i Storbritannien och vissa andra EES-länder (t.ex. Sverige) och det vanligaste läkemedlet vid avsiktlig självskada. Om patienten kommer till akutmottagningen i tid efter en överdos, så finns det en effektiv antidot tillgänglig, nämligen N-acetylcystein (NAC). De flesta länder har infört riktlinjer där man stödjer sig på ett nomogram för att fastställa om patienten ska behandlas med NAC eller inte, och relaterar paracetamolkoncentrationen i serum till antalet timmar mellan intaget och blodprovet. De flesta episoder av levertoxicitet uppstår som en följd av att patienten kommer till sjukhuset i ett sent skede.

För paracetamol MR-tabletter har 319 spontana biverkningsrapporter om överdos (OD) identifierats sedan godkännandet för försäljning. Av dessa 319 fall är nästan alla (98 %) från Sverige (67 %) och Australien (31 %). De flesta av patienterna tillfrisknade eller förbättrades medan 2 patienter behövde levertransplantation. Fem dödsfall rapporterades av de 319 fallen. Sju fall rapporterades vara oavsiktliga men inget av dem var dödligt.

Tre fall av överdosering (av vilka inget var dödligt) har identifierats med tramadol/paracetamol i fast doskombination efter en förfrågan till nationella giftinformationscentraler under detta förfarande, eftersom endast Doreta SR marknadsförs. Diliban retard finns ännu inte på marknaden i EU.

I data som publicerats av Giftinformationscentralen i Sverige beskrivs en serie av 53 patienter med rapporterad överdos med paracetamol 665 mg MR (intervallet 10–166 g). En mycket hög variabilitet

har observerats i PK-profilerna hos patienter som förgiftats med MR-formuleringar. Både varaktigheten för absorption och den terminala halveringstiden var förlängda hos de förgiftade patienterna, vilket ibland ledde till dubbla toppar. Sena överskridanden av nomogrammet för standardbehandling sågs i 19 % av fallen. Elva patienter (21 %) hade ett värde för serumalaninaminotransferas (ALAT) som överskred referensintervallet (ALAT > 50 IE/l) vid 24 timmar eller senare. Av dessa utvecklade sex patienter levertoxicitet (ALAT > 1 000 IE/l). Sju av de elva patienterna med en ALAT över referensintervallet behandlades med NAC inom 8 timmar efter intaget, varav tre utvecklade levertoxicitet. PRAC drog slutsatsen att behandlingsrekommendationerna för överdoser baserat på standardformuleringar av paracetamol, inklusive användning av nomogrammet, är otillräckliga efter intag av toxiska doser av MR-formuleringar. Dos är en viktig faktor vid tolkningen av data i samband med paracetamolförgiftning. Det råder enighet inom forskningsvärlden om att massiva överdoser är särskilt besvärliga att hantera. Inneboende PK-egenskaper för dessa MR-läkemedel – en del av paracetamolhalten frisätts omedelbart, och en del (den större) frisätts med fördröjning – skiljer sig från formuleringarna med omedelbar frisättning (immediate release, IR). Detta översätts till olika PK-profiler även vid överdoser, vilket stöds av tillgängliga data inklusive publicerade fallserier. Detta inkluderar oväntat långvarig paracetamolexponering och dubbla toppar. Denna oförutsägbarhet minskades inte tillräckligt av de modellerings- och simuleringsmätningar som lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning, GSK Consumer Healthcare. Vidare är påverkan av riskfaktorer såsom samtidig medicinering eller bakomliggande sjukdomar på PK-profilen, särskilt den fördröjda och dubbla toppbildningen, inte tillräckligt utredd för att man ska kunna förutspå riskpopulationen och på ett bättre sätt behandla fallen av överdos med läkemedel som innehåller paracetamol MR.

Ett ad hoc-expertmöte hölls inom detta förfarande med deltagande av vetenskapliga och kliniska experter inom förgiftningshantering. Experterna delade PRAC:s åsikt angående komplikationerna både vid bedömning och behandling av förgiftning med paracetamol MR och den påföljande relaterade potentialen för allvarlig skada och detta beror på den oförutsägbara frisättningsprofilen för paracetamol MR, PK-profilen och svårigheten att fastställa och genomföra ett optimalt behandlingsprotokoll. Förgiftning med paracetamol MR är förenat med ytterligare komplikationer. Experterna noterade dessutom att separata protokoll skulle behöva införas för att behandla överdos av paracetamol IR och överdos av paracetamol MR eller okänd formulering, och att de nuvarande nomogrammen endast är relevanta för formuleringar av paracetamol IR.

Förutom de farhågor som uttrycktes med hänsyn till MR-formuleringar som innehåller paracetamol som enda innehållsämne, drog experterna slutsatsen att behandlingen av överdos med kombinationsläkemedel med paracetamol/tramadol ger upphov till ytterligare farhågor. Detta beror på säkerhetsprofilen för tramadol (t.ex. kramper, kräkningar), vilka gruppen ansåg mycket sannolikt skulle utgöra ytterligare problem vid hanteringen av en överdos med ett kombinerat paracetamol-tramadolläkemedel med förlängd frisättning.

Under förfarandet har alla innehavare av godkännande för försäljning rekommenderat, som en del av riskminimeringsstrategin, att i fall av förgiftning ska akutmottagningen genast kontakta den nationella giftinformationscentralen. Det är emellertid oklart om en sådan rekommendation är möjlig och om den kommer att leda till effektiv riskminimering i hela EU, eftersom verksamheterna vid dessa centraler är olika i EU:s medlemsstater. Dessutom föreslog alla innehavare av godkännande för försäljning att man skulle utföra en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS) för att samla in uppgifter om fall av överdos med paracetamol och för att optimera hanteringen av överdosbedömningar. PRAC beaktade även, oaktat farhågorna angående genomförbarhet och effektivitet, att bristerna i sådana åtgärder inte skulle vara proportionella, i synnerhet när man tänker på de blygsamma fördelarna med dessa läkemedel.

Den stora variationen i PK-profil för en överdos med ett läkemedel som innehåller paracetamol MR, och de kontinuerligt föreliggande ovissheterna angående vilken formulering (paracetamol IR eller MR) och vilken dos patienten har tagit, leder till allvarliga säkerhetsproblem vid hanteringen av paracetamolöverdoser. För den enskilda patienten som har tagit en MR-överdos betyder detta ett längre och mer komplext möte med sjukvården, och en ovisshet om huruvida adekvat behandling kan tillhandahållas. Denna ovisshet är inte acceptabel för PRAC med tanke på hur allvarlig den levertoxicitet är som associeras med paracetamolöverdos. Protokoll baserat på en systematisk behandling med NAC skulle även leda till att ett flertal patienter behandlades i onödan eller överbehandlades med NAC vilket varken är proportionellt eller acceptabelt med tanke på kutana biverkningar såsom utslag, klåda och rodnad, och gastrointestinala såsom illamående och kräkning) vilka associeras med NAC-behandling. Alla dessa ovissheter och de identifierade nackdelarna för patienter som har tagit en överdos av paracetamol, ifrågasätter allvarligt hur möjliga och tillförlitliga de rekommendationer är som föreslås av innehavarna av godkännande för försäljning.

PRAC drog slutsatsen att standardregimen för behandling av paracetamolförgiftning, inklusive användning av nomogrammet, vilken har varit framgångsrik när det gäller att förhindra levertoxicitet efter IR-överdoser, är otillräcklig för hantering av en överdos med en paracetamol MR-formulering. Även om det bekräftades att upprepad och patientanpassad plasmavertagning för bestämning av paracetamolvärden och leverenzymers tillsammans med anpassad administrering av NAC kan räcka för att undvika allvarlig leverskada, om patienten kommer till akutmottagningen i tid, så är det för närvarande omöjligt att fastställa ett effektivt och proportionellt överdosprotokoll för sådana överdoser beroende på bristande evidens.

Vidare ifrågasätts genomförbarheten när det gäller att fastställa och genomföra effektiva åtgärder i alla EU-medlemsstater, beroende på komplexiteten i att hantera två specifika protokoll, en noggrann övervakning (ökad blodprovstagning) och komplexiteten som beror på ovissheten angående vilken formulering som intagits, vilket är till skada för patienten med tanke på risken för att inte använda ett effektivt protokoll och säkerhetsproblemet i samband med onödig administrering av NAC.

Oaktat genomförbarheten för ett reviderat överdosprotokoll, är det inte acceptabelt för PRAC att utsätta patienterna för ett sådant reviderat protokoll utan tillräcklig evidens om dess effektivitet. I detta avseende stöddes inte förslaget från innehavarna av godkännande för försäljning om att skaffa mer erfarenhet av detta föreslagna reviderade protokoll med användning av en PASS-studie.

Alla innehavarna av godkännande för försäljning föreslog fler åtgärder som ytterligare skulle minimera riskerna i samband med överdos av MR-formulering, t.ex. uppdaterad bipacksedel, information till hälso- och sjukvårdspersonal (viktig säkerhetsinformation [DHPC], utbildningsmaterial), forskrivningsstatus, restriktion när det gäller tillgång till burkförpackning och stora blisterförpackningar för patienterna. Dessa riskminimeringsåtgärder som var avsedda att minska risken för leverskada efter en överdos av en MR-formulering av paracetamol eller kombinationen av paracetamol och tramadol var enligt PRAC inte tillräckligt effektiva och pålitliga. I synnerhet när det gäller en avsiktlig överdos. Läkemedlet är faktiskt redan receptbelagt i de berörda EU-medlemsstaterna utom i Portugal – denna åtgärd skulle endast få effekt i Portugal och skulle inte ytterligare minimera risken i andra EU-medlemsländer. Även om restriktionen angående förpackningsstorlek inte skulle sakna effekt, skulle den inte begränsa åtkomsten till dessa läkemedel i tillräcklig grad och det är osannolikt att den skulle förhindra överdoser, särskilt avsiktliga sådana. Åtgärderna för att öka medvetenheten om risken för överdos (utbildningsmaterial, produktinformation, märkning, DHPC) ansågs inte effektiv för att förhindra fall av överdoser, särskilt när dessa är avsiktliga, eftersom informationen till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal redan är omfattande.

Sammanfattningsvis medför den komplexa PK-profilen efter en överdos av läkemedel som innehåller paracetamol MR, och det faktum att det vanliga behandlingsprotokollet för paracetamolförgiftning är

otillräckligt för dessa läkemedel, och den allvarliga risken för levertoxicitet i samband med överdos av paracetamol, att det skapas en allvarlig risk för allmänhetens hälsa i unionen.

Frånvaron av effektiva åtgärder för att tillräckligt förhindra fallen av överdoser och ovissheten när det gäller genomförbarhet och effektivitet för de reviderade behandlingsprotokollen för MR-överdoser i hela EU, liksom nackdelarna de skulle orsaka för patienter, är allvarliga farhågor. Det anses inte att detta säkerhetsproblem i form av allvarliga och potentiellt dödliga leverskador i fall av överdos med paracetamol MR-formuleringar kan minimeras tillräckligt genom effektiva riskminimeringsåtgärder för att förhindra denna risk och hantera den när den uppstår. PRAC anser inte att de riskminimeringar som föreslås av innehavarna av godkännande för försäljning är möjliga, effektiva och proportionella. Med tanke på ovanstående uppvägs inte det identifierade säkerhetsproblemet av nyttan med dessa läkemedel för behandlingen av de godkända indikationerna.

Som följd av detta anser PRAC att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller paracetamol med modifierad frisättning inte längre är gynnsamt.

Förnyad prövning

Efter antagandet av PRAC-rekommendationen i september 2017, har två innehavare av godkännande för försäljning (GSKCH och KRKA d.d., Novo mesto) begärt förnyad prövning av rekommendationen och lämnat in utförliga skäl för den förnyade prövningen. Ett andra expertgruppmöte sammankallades.

PRAC:s diskussion om de utförliga skälen för förnyad prövning

A. Paracetamoltabletter med modifierad frisättning

Efter att ha beaktat de utförliga skälen som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, bekräftade PRAC sin tidigare ståndpunkt att evidensen för klinisk nytta med paracetamol MR som monokomponent vid kronisk smärta är mycket svag. Evidensen för effektiviteten vid akut smärta är mer robust men det kliniska behovet av en formulering med modifierad frisättning är mindre viktig och den påstådda nyttan med läkemedlet är inte väsentlig för denna kliniska situation. Baserat på tillgängliga data kunde PRAC inte identifiera någon väsentlig klinisk nytta i de godkända indikationerna som skulle vara specifik för just MR-formuleringen.

PRAC diskuterade de tillgängliga kliniska studierna under fasen med förnyad prövning mot bakgrund av de skäl som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning. PRAC bekräftade begränsningarna i de befintliga studierna eftersom de inte var utformade för att jämföra påverkan av dos mot formulering på oförutsägbar PK eller resultat. Tillgängliga data visar att patienter som anses löpa hög risk för levertoxicitet är de med höga initiala paracetamolkoncentrationer. De allra flesta av de allvarliga fallen som rapporterats med paracetamol MR-formulering inträffade vid överdoser med mer än 30 g paracetamol (betraktas som en massiv överdos av Marks et al, 2017). Data från studien av Chiew med flera (2017) visar att frekvensen för levertoxicitet sjunker när antingen aktiverat kol eller ökad NAC-dos administreras till patienter. Författarna föreslår också en försumbar risk från blygsamma ökning av NAC-dosen hos de med en hög paracetamolvot.

Rumack-Matthew-nomogrammet utvecklades för engångsöverdos med exakt tid för intag och kan inte användas för att noggrant bedöma risk efter upprepade överdoser, akut överdos av ett läkemedel med fördröjd frisättning, eller när tiden för intaget är okänd eller patienter söker vård när det gått mer än ett dygn. Fördröjd absorption eller dubbla toppar som observerats med paracetamol med både IR- och MR-formulering beroende på intagen dos har hittills beskrivits. Bristerna med Rumack-Matthew-nomogrammet har redan identifierats och leder därför till olika behandlingsprotokoll i fall av samtidigt intag av andra produkter (särskilt sådana som påverkar gastrisk motilitet) eller i fall när ingen information kan erhållas från patienterna (t.ex. tid för intag är okänd).

Dessutom har publikationer med beskrivning av fallserier från Australien av överdos med paracetamol med modifierad frisättning, såsom Graudins med flera (2010, 2014), bedömts eftersom de tillhandahållit erfarenheter av behandlingsprotokollet med NAC och stödande information när det gäller PK för paracetamol i fall av överdos med MR-formulering.

PRAC bekräftade behovet av en bättre beskrivning av risken (relation till dosen, koncentrationerna och toxiciteten) liksom behovet av att hantera ovisshet när det gäller behandlingen av patienter med överdos av MR-paracetamolläkemedel (t.ex. den lämpliga tröskeln för att starta NAC-administrering, dosen och varaktigheten för NAC-behandling liksom det optimala antalet paracetamolkoncentrationer som behöver fastställas). I detta avseende gav man på det andra expertgruppmötet uttryck för åsikten att modellen som för närvarande föreslås av innehavaren av godkännande för försäljning inte var tillräcklig på grund av den begränsade urvalsstorleken och ytterligare metodologiska problem. För att åtgärda ovisshet inom hanteringen av överdosfall med MR-formuleringen av paracetamol, skulle det krävas en mekanistisk modell som tog hänsyn till andra relevanta parametrar (t.ex. löslighet av paracetamol, kinetik för den toxiska metaboliten [NAPQUI] och för NAC administrerat som antidot). Därför anser PRAC att mot bakgrund av den urvalsstorlek som skulle behövas för att ge modellen tillräcklig styrka för att bemöta den nuvarande ovissheten, skulle en sådan mekanistisk modell inte kunna utvecklas inom en rimlig tidsram och patienter skulle fortfarande utsättas för risken för överdos med paracetamol MR.

Det bekräftas att överdosfrekvensen inte är densamma i alla EU-medlemsstater beroende på olika faktorer (t.ex. rättslig status, mönster för användning av smärtlindrande läkemedel).

Behandlingsriktlinjerna vid överdos skiljer sig också åt mellan olika medlemsstater beroende på hälso- och sjukvårdssystemen. Tillgängliga data anger tydligt att behandling med NAC inte ska avbrytas innan ytterligare paracetamolkoncentration och ALAT-värde har fastställts. I fall där den intagna dosen är okänd eller tiden för intaget är okänd eller om olika substanser togs, brukar behandling med NAC sättas in snabbt.

I litteraturen finns endast några få studier som undersöker om behandlingsriktlinjer följs och dessa har mestadels gjorts på IR-formulering och främst i Australien. En studie av Carroll med flera (2015) som undersökte påverkan av förändringen av brittiska behandlingsriktlinjer vid överdos visade dock att en andel av patienterna redan behandlas på basis av det enskilda fallet, oberoende av befintliga brittiska behandlingsriktlinjer.

Under den förnyade prövningen gjordes en jämförelse mellan effektiviteten för det reviderade behandlingsprotokollet och den för det vanliga etablerade behandlingsprotokollet som används för att hantera överdos med IR-paracetamol för att förhindra paracetamolrelaterad levertoxicitet. Mätningen av effektiviteten för en modifierad modell eller nya riktlinjer för behandling av överdos av paracetamol MR diskuterades av den andra ad hoc-expertgruppen, men urvalsstorleken (100 patienter) ansågs inte tillräcklig. PRAC instämde i ad hoc-expertgruppens synpunkter.

De befintliga riktlinjerna för behandling av överdos skulle visserligen kunna anpassas, men PRAC beaktade att utvecklingen av ett gemensamt protokoll skulle leda till att vissa patienter överexponeras för NAC och de påföljande riskerna i samband med användningen av NAC (t.ex. överkänslighet inklusive anafylaktisk chock).

Som en del av sin riskminimeringsstrategi har innehavaren av godkännande för försäljning rekommenderat att i fall av förgiftning ska akutmottagningen genast kontakta de nationella giftinformationscentralerna. Det ifrågasätts dock om en sådan rekommendation är möjlig och PRAC ansåg att det inte skulle leda till effektiv riskminimering i hela EU, eftersom dessa centralers verksamhet ser olika ut i EU-medlemsstaterna.

Dessutom föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att man skulle utföra en säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkants (PASS) för att samla in uppgifter om fall av överdos med paracetamol MR och för att optimera hanteringen av överdos.

PRAC ansåg även att ovanstående förslag skulle vara svåra att genomföra och att deras effektivitet skulle vara tveksam, och att de inte effektivt skulle åtgärda risken för levertoxicitet efter avsiktlig eller oavsiktlig överdos. PRAC beaktade de andra riskminimeringsåtgärderna som föreslagits inom den förnyade prövningen (t.ex. skolprogram, restriktion avseende förpackningstyp och storlek, utbildningsmaterial och brev till läkare) men drog slutsatsen att dessa varken skulle vara tillräckliga eller lämpliga för att adekvat minimera risken för avsiktlig och oavsiktlig överdos och påföljande risk för levertoxicitet.

B. Tramadol/paracetamoltabletter med förlängd frisättning (depot)

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in en litteraturgenomgång för att motivera den kliniska nyttan av kombinationen tramadol/paracetamol MR vid smärtbehandling. Tramadol/paracetamol MR-tabletter är indicerade för behandling av måttliga och svåra smärttillstånd. Från litteraturgenomgången var två publikationer mest relevanta där Lasko med flera (2012) undersökte effekten av MR-formuleringen av tramadol/paracetamol för akut ländryggssmärta, medan Lee med flera (2013) undersökte kronisk ländryggssmärta. PRAC bekräftade att MR-formulering kan erbjuda adekvat kontroll av smärta och färre doseringar minskar risken för medicineringsfel och förbättrar patienters följsamhet. Med tanke på den risk som associeras med dessa produkter, kunde dock inte PRAC identifiera någon indikation med avsevärd klinisk nytta som skulle gälla endast för tramadol/paracetamol MR-formuleringen.

Vid ad hoc-expertgruppmötet som sammankallades under den förnyade prövningen, kom experterna fram till att de enda patientgrupper som skulle kunna ha någon nytta av kombinationsläkemedlet med tramadol/paracetamol MR är de som lider av kronisk smärta och sömnavbrott på grund av smärta. Å andra sidan beaktade experterna även att det inte finns tillräcklig evidens i den här kliniska situationen för att ge stöd åt det utökade värdet för tramadol/paracetamol MR-formuleringen jämfört med andra terapier i en sådan population eller någon annan patientgrupp. PRAC instämde i experternas synpunkter.

På grund av skillnaden mellan olika sjukdomstillstånds allvarlighetsgrad, finns det möjlighet till en skillnad i suicidrisken mellan dessa två populationer av patienter som använder denna fasta doskombination med tramadol jämfört med paracetamol MR som monokomponent. Det måste också tas hänsyn till att det kan finnas en undergrupp av tramadolmissbrukare för vilka suicidrisken är annorlunda. På grund av att det finns en opioidkomponent finns dessutom risk för oavsiktlig överdos. Det noterades också att FDA har bekräftat farorna med den receptbelagda kombinationen av paracetamol och opioider, och i januari 2014 infördes en fast mängd paracetamol som var godkänd per dosenhet av kombinationen.

Innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade till det begränsade antalet överdoser som rapporterats med den fasta doskombinationen. Detta måste emellertid ses i perspektivet av den begränsade exponeringen.

Vidare bekräftade PRAC att trots skillnaden i målpopulation och de kliniska situationerna, kan den fasta doskombinationen av paracetamol/tramadol MR leda till överdoser som är allvarliga med tanke på risken för levertoxicitet med paracetamol och toxiciteten för tramadol (t.ex. CNS-effekter inklusive hög risk för krampanfall, och njursvikt). Dessa överdoser är till och med mer oförutsägbara och mer komplexa att hantera än enbart paracetamol MR på grund av kombinationen med tramadol.

PRAC instämde i resultatet av ett ad hoc-expertgruppsmöte som sammankallats under den förnyade prövningen, där experterna kom fram till att det är omöjligt att extrapolera från en PK-modell som utvecklats för paracetamol som monokomponent till kombinationen av paracetamol/tramadol. Separat modell för kombinationen, baserat på lämpliga data, skulle krävas för att bemöta ovisshet i hanteringen av en kombinationsöverdos.

Övriga riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning för att bemöta risken i samband med överdos av kombinationen beaktades av PRAC, såsom uppdatering av produktinformationen så att den inkluderar starkare varningar relaterade till riskpatienter och samtidig användning av andra läkemedel som innehåller paracetamol, DHPC och begränsning av tillgängligheten för en viss typ av förpackning (dvs. burkar) och begränsning av tillgängliga förpackningsstorlekar (max. 48 tabletter). Medan inga fall av överdos rapporterats hos barn under 12 år, noterade PRAC att risken för oavsiktlig överdos med Doreta SR är minimal i den patientpopulationen på grund av t.ex. begränsad användning till barn och den barnskyddande förpackningen. Totalt sett ansågs de föreslagna åtgärderna varken tillräckliga eller lämpliga för att adekvat minimera risken för avsiktlig och oavsiktlig överdos. Med hänsyn till de små förpackningsstorlekarna, som visserligen kunde ha varit en effektiv åtgärd för att begränsa tillgänglighet, skulle detta inte ha varit adekvat för läkemedel som främst används mot kronisk smärta.

Slutsatser om nytta-riskförhållandet efter förfarandet för förnyad prövning

Utöver granskningen av alla data som lämnats in med hänsyn till produkterna med paracetamol MR och paracetamol/ tramadol MR, i synnerhet risken för avsiktliga och oavsiktliga överdoser i samband med deras användning, ansåg PRAC att den allvarliga risken för levertoxicitet relaterad till överdoser, och den komplexa PK-profilen för dessa produkter efter en överdos, vilken gör det vanliga behandlingsprotokollet för paracetamolförgiftning inadekvat, utgör en allvarlig risk för allmänhetens hälsa på EU-nivå. Argument som lades fram av innehavarna av godkännande för försäljning och synpunkter som uttrycktes av experterna under fasen med förnyad omprövning minskade inte någon av PRAC:s farhågor angående den komplexa PK som observerats vid överdos och alternativen för hur överdos ska behandlas.

PRAC bekräftade sin ståndpunkt: för att bättre beskriva riskerna och bemöta ovisshet angående hantering av överdoser behövdes en större urvalsstorlek för att modellen skulle få tillräcklig styrka och att en sådan mekanistisk modell inte kunde utvecklas inom en rimlig tidsram.

PRAC bedömde de föreslagna riskminimeringsåtgärderna under fasen för förnyad prövning, och drog slutsatsen att det finns ovisshet angående deras genomförbarhet och effektivitet, särskilt när det gäller reviderade behandlingsprotokoll för MR-överdoser i hela EU, och de potentiella skadorna hos patienter som i onödan skulle överexponeras för NAC.

Det anses att de allvarliga och potentiellt dödliga leverskador i fall av överdos med paracetamol MR- och paracetamol/tramadol MR-formuleringar inte kan minimeras tillräckligt genom effektiva riskminimeringsåtgärder för att förhindra denna risk och hantera den när den uppstår. Med tanke på ovanstående anses det att denna risk inte uppvägs av deras nytta i de godkända indikationerna.

Mot bakgrund av alla ovanstående synpunkter, inklusive konsultationen med den andra ad hoc-expertgruppen, och argumenten som lades fram av innehavarna av godkännande för försäljning i såväl de utförliga skälen som i de muntliga förklaringarna, drog PRAC därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller paracetamol och paracetamol/tramadol med modifierad frisättning inte längre är gynnsam och rekommenderade att godkännandena för försäljning av dessa produkter tillfälligt skulle upphävas.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller paracetamol MR (se bilaga I).
- PRAC noterade att effektiviteten för paracetamol MR, som monokomponent eller i kombination med tramadol, har dokumenterats i representativa modeller av akut och kronisk smärta, och att nyttan med paracetamol och tramadol i allmänhet är väl etablerad. PRAC noterade de påstådda specifika fördelarna med MR-formuleringarna relaterade till dagligt tablettintag: från 4 till 3 gånger dagligen för tablettarna med ett enda innehållsämne, och den förenklade regimen med 2 från 4 tabletter för kombinationsprodukterna.
- PRAC granskade alla tillgängliga data som lämnats in avseende överdos av läkemedel som innehåller paracetamol MR, inklusive avsiktlig och oavsiktlig överdos. Detta inkluderade svaren som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, skriftligt och under muntliga förklaringar, skälen till den förnyade prövningen som lämnats in av de två berörda innehavarna av godkännande för försäljning, liksom råden från de två grupperna av experter på hantering av förgiftning, smärtbehandling och farmakokinetik, publicerade studier och spontana rapporter om överdos. PRAC beaktade även riskhantering av överdoser med paracetamol i allmänhet, både inom EU och i hela världen.
- PRAC beaktade att den mycket variabla PK-profilen för överdoser med paracetamol MR-formuleringar, och ovissheten med hänsyn till kvantiteten och formuleringen av produkten som patienten har intagit, ökar svårigheterna när det gäller att effektivt minimera risken för paracetamoltoxicitet.
- PRAC noterade också att utöver ovissheten när det gäller hur risken för paracetamoltoxicitet ska minimeras, så ansågs det att säkerhetsprofilen för tramadol utgjorde ytterligare problem vid minimering av riskerna för toxicitet (t.ex. CNS-effekter, hög risk för krampanfall och njursvikt) efter en överdos med en kombinerat depotläkemedel med paracetamol och tramadol.
- PRAC beaktade även de föreslagna riskminimeringsåtgärderna för att minska risken för överdos genom utbildning, kommunikation och begränsad tillgänglighet och sammanfattade att dessa åtgärder inte skulle räcka för att minimera risken för avsiktliga och oavsiktliga överdoser till en acceptabel nivå. Vidare ansågs det att riskminimeringsåtgärderna som var avsedda att minska risken för leverskada efter en överdos av en MR-formulering av paracetamol eller kombinationen av paracetamol och tramadol inte var tillräckligt effektiva och pålitliga.
- Utifrån tillgängliga data inklusive de utförliga skäl som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning under fasen med förnyad prövning drog kommittén slutsatsen att risken för allvarlig leverskada efter en överdos med läkemedel som innehåller paracetamol MR, inte kunde minimeras adekvat på ett sådant sätt att denna risk kunde uppvägas av nyttan med dessa läkemedel vid behandling av smärta och feber.

Med tanke på ovanstående drog PRAC därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller paracetamol med modifierad frisättning inte längre är gynnsamt och rekommenderade att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel tillfälligt skulle upphävas.

För att den tillfälliga upphävningen ska upphöra rekommenderade PRAC att innehavarna av godkännande för försäljning skulle tillhandahålla evidens för proportionella, möjliga och effektiva

åtgärder för att minimera risken för leverskada efter avsiktliga eller oavsiktliga överdoser med läkemedel som innehåller paracetamol med modifierad frisättning.

CMD(h):s ståndpunkt

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CMD(h) beaktade dokumentationen som lämnats in av en innehavare av godkännande för försäljning (KRKA d.d., Novo mesto) till stöd för deras läkemedel och drog slutsatsen att den inte påverkade PRAC:s slutsatser.

Övergripande slutsatser

CMD(h) anser därför att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller paracetamol, modifierad och förlängd frisättning, inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CMD(h) en tillfällig upphävning av godkännandena för försäljning för läkemedel som innehåller paracetamol, modifierad och förlängd frisättning.

För att den tillfälliga upphävningen av läkemedel som innehåller paracetamol, modifierad och förlängd frisättning ska upphöra, ska innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla evidens till stöd för proportionella, möjliga och effektiva åtgärder för att förhindra risken för leverskada efter avsiktliga eller oavsiktliga överdoser med läkemedel som innehåller paracetamol med modifierad frisättning.