

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2016. június 30-án Svédország beterveztéssel élt a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerint, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a módosított vagy elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedély(eke)t fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

2017. november 30-án a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EC irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A paracetamol világszerte az egyik leggyakrabban használt vegyület; láz-vagy fájdalomcsillapító gyógyszerként való alkalmazása 1955 óta domináns. A paracetamolt különböző fájdalom típusok, mint például fejfájás, migrén, dysmenorrhea, torokfájás, mozgásszervi fájdalom, fogászati beavatkozást/foghúzást követő fájdalom, fogfájás és osteoarthritises fájdalom, valamint láz esetén alkalmazzák. Normál használati körülmények között kedvező előny/kockázat profilja megalapozott.

Számos EU tagállamban kaphatók a hosszabb hatástartammal rendelkező, módosított vagy elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények. Ezek közé tartoznak a paracetamolt, mint egyetlen összetevőt tartalmazó készítmények, nevezetesen a módosított hatóanyagleadású (MR) tabletták, melyek 500 mg, 665 mg vagy 1000 mg paracetamolt tartalmaznak és az 500 mg-os elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tabletták. Továbbá, léteznek elnyújtott hatóanyagleadású kombinációs készítmények, melyek 75 mg/650 mg tramadol/paracetamolt tartalmaznak.

A naponta bevett tabletták számának csökkentéséhez köthető, MR kiszerezéstől várt különleges előny (az egyetlen összetevőt tartalmazó készítmény esetén naponta 4 helyett 3-szor, és a kombinációs készítmények esetén egyszerűsített rendszer, mely 4 helyett 2 tablettát jelent), nem haladja meg a túladagolás esetén fellépő májkárosodás kockázatát.

A fő biztonságossági aggály a paracetamol esetén a nagy, szupraterápiás dózis bevitelének májkárosodást okozó hatása, mely megfelelő kezelés nélkül halálos lehet. A paracetamol a leggyakrabban jelentett, gyógyszerkészítmény bevitelével összefüggő, mérgezés a Egyesült Királyságban és néhány más EGT országban (pl. Svédország) és a szándékos önkárosítás leggyakrabban használt gyógyszerkészítménye. Ha a beteg a túladagolást követően időben jelentkezik a sürgősségi osztályon, hatékony ellenszer - N-acetilcisztein (NAC) - áll rendelkezésre. A legtöbb ország elfogadott irányelveket használ, melyek nomogram segítségével határozzák meg, hogy a beteget szükséges-e NAC-kal kezelni; figyelembe véve a szérum paracetamol koncentrációját, a gyógyszer bevitelétől eltelt órák számát és a laborvizsgálat eredményét. A legtöbb májkárosodással járó eset a késői kórházba kerülés következménye.

A forgalomba hozatali engedély óta paracetamol MR tablettával kapcsolatban 319 túladagolásra (OD) vonatkozó spontán mellékhatás jelentést azonosítottak. Ezen 319 esetből, szint mind (98%) Svédországból (67%) és Ausztriából (31%) származik. A betegek többsége felépült vagy javult, míg 2 betegnél májátültetés volt szükséges. A 319 esetből 5 halálos esetet jelentettek. Hét esetet nem szándékosként jelentettek, de egyik sem volt halálos közülük.

A nemzeti toxikológiai központoktól nyert információ alapján ezen eljárás során három túladagolási esetben (melyek közül egy sem volt halálos) igazolódott tramadol/paracetamol fix dózisú kombinációs készítmény alkalmazása, mivel csak a Doreta SR van forgalomban. A Diliban retard még nincs forgalomban az EU-ban.

A Svéd Toxikológiai Központ közétett adatai alapján a paracetamol 665 mg MR (10-166 g-os tartomány) készítmény túladagolását 53 betegnél jelentették. A farmakokinetikai profil tekintetében nagyon nagy variabilitást figyeltek meg az MR készítményekkel mérgezett betegeknek. Mind a felszívódás időtartama, mind a végső felezési idő hosszabb volt a mérgezett betegeknek; néha kettős csúcsot eredményezve. A standard kezelési nomogram késői keresztveződését az esetek 19%-ánál észlelték. Tizenegy beteg (21%) szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) szintje haladta meg a referencia tartományt (ALT >50 IU/l) 24 óra elteltével vagy annál később. Közülük hat betegnél jelentkezett májkárosodás (ALT >1000 IU/l). A tizenegyből hét, referencia tartomány feletti ALT-vel rendelkező betegnek kezeltek NAC-kal a gyógyszer bevitelét követő 8 órán belül, közülük háromnál jelentkezett májkárosodás. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a túladagolás kezelésére vonatkozó, standard paracetamol kiszerezésen alapuló ajánlások, beleértve a nomogramok alkalmazását, az MR készítmények mérgező dózisának bevitelét követően nem megfelelőek. A paracetammal kapcsolatos mérgezési adatok értelmezése során a dózis egy fontos tényező. A tudományos közösség egyetért abban, hogy a súlyos túladagolás kezelése különös kihívást jelent. Ezen MR készítmények lényeges farmakokinetikai jellegzetessége - a paracetamol tartalom egy része azonnal felszabadul, és egy (nagyobb) része elnyújtott felszabadulású - különbözik az azonnali hatóanyagleadású (IR) készítményektől. Ez a túladagolás esetén is különböző farmakokinetikai profilt eredményez, melyet alátámasztanak a közétett esettanulmányokat magukba foglaló, rendelkezésre álló adatok. Ez magába foglalja a váratlanul elnyújtott paracetamol expozíciót és a kettős csúcsokat. A modellezési és szimulációs felmérések során ezt a kiszámíthatatlanságot nem sikerült kellően mérsékelni a forgalomba hozatali engedély jogosultja, a GSK Consumer Healthcare előterjesztése alapján. Továbbá, nem ismert kellően a kockázati tényezők - mint például egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek vagy alapbetegség - farmakokinetikai profilra vonatkozó szerepe - különösen az elnyújtott és kettős csúcs képződés - a veszélyeztetett populáció felismeréséhez és a paracetamol MR tartalmú gyógyszerkészítmények túladagolós eseteinek jobb kezeléséhez.

Ezen eljárás során a mérgezés kezelésével kapcsolatos ad hoc szakértői csoport találkozót tartottak, tudományos és klinikai szakértők részvételével. A szakértők hasonló álláspontra jutottak mint a PRAC, mind a paracetamol MR mérgezés kivizsgálásával és kezelésével kapcsolatos szövődmények, mind a későbbi ehhez köthető lehetséges súlyos károsodás tekintetében, mely annak köszönhető, hogy a paracetamol MR hatóanyagleadási profilja kiszámíthatatlan, továbbá a farmakokinetikai profil és a paracetamol MR mérgezés optimális kezelési protokoll létrehozásának és megvalósításának nehézségei további szövődményekkel állnak összefüggésben. A szakértők azt is megállapították, hogy különálló kezelési protokollok lennének szükségesek a paracetamol IR-rel összefüggő túladagolás, a paracetamol MR-rel összefüggő túladagolás vagy az ismeretlen készítmények esetén; a jelenlegi nomogramok csak a paracetamol IR kiszerezések esetén érvényesek.

A paracetamolt, mint egyedüli összetevőt tartalmazó MR kiszerezésekkel kapcsolatban kifejezett aggályokon túl, a szakértők arra a következtetésre jutottak, hogy a paracetamol/tramadol kombinációs készítmények okozta túladagolás kezelése további aggodalomra ad okot. Ez a tramadol biztonságossági profiljával (pl. görcsök, hányás) hozható összefüggésbe; a csoport véleménye alapján az elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol és tramadol kombinációs készítmények okozta túladagolás kezelése nagy valószínűséggel további kihívásokat jelent.

Az eljárás során a forgalomba hozatali engedély valamennyi jogosultja azt javasolta, hogy a rizikócsökkentő stratégia részeként, mérgezés esetén a sürgősségi osztályoknak azonnal fel kell venniük a kapcsolatot a nemzeti toxikológiai központokkal. Azonban kérdéses, hogy egy ilyen ajánlás megvalósítható-e és hatékony rizikócsökkenéshez vezetne-e az EU-ban, mivel ezen központok működése különböző az EU tagállamaiban. Továbbá a forgalomba hozatali engedély valamennyi jogosultja javasolta a engedélyezést követő biztonságossági tanulmány (PASS) megvalósítását, a paracetamol túladagolós esetek adatainak összegyűjtése és a túladagolás értékelések kezelésének

optimalizálása céljából. A PRAC szintén megvizsgálta, hogy a megvalósíthatósággal és hatékonysággal kapcsolatos aggályok ellenére, az ilyen intézkedések hiányosságai nem lennének megfelelőek, nevezetesen ezen gyógyszerkészítmények mérsékelt előnyeire figyelembe véve.

A paracetamol MR tartalmú készítmények túladagolásának farmakokinetikai profiljának nagy variabilitása és a folyamatosan fennálló bizonytalanságok, amelyek azzal függenek össze, hogy a beteg milyen dózissal és kiszerezéssel (paracetamol IR vagy MR) készítményt vett be, a paracetamol túladagolás kezelésében súlyos biztonságossági aggályokat vetnek fel. Egy adott betegnél, aki az MR készítményt túladagolta, ez hosszabb és összetettebb egészségügyi ellátást és a megfelelő terápia biztosítása során bizonytalanságot jelent. A PRAC számára ez a bizonytalanság nem elfogadható, a paracetamol túladagolással összefüggő májkárosodás súlyosságának ismeretében. A szisztémás NAC kezeléssel alapuló protokoll számos beteg számára szükséges, vagy túladagolt NAC kezeléséhez vezethet, mely a NAC kezeléssel összefüggő mellékhatások (bőr: kiütés, viszketés, bőrpír; gastrointesztinális: hányinger, hányás) tükrében nem megfelelő és elfogadható. A paracetamol túladagolásban szenvedő betegek számára mindezen bizonytalanságok és az azonosított hátrányok komolyan kérdésessé teszik a megvalósíthatóságot és megbízhatóságot a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt ajánlásokban.

A PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a paracetamol mérgezés kezelésének standard rendszere - beleértve a nomogramokat, melyek az IR túladagolás esetén sikeresen alkalmazhatóak a májkárosodás megelőzésére - a paracetamol MR kiszerezések túladagolásának kezelésére nem megfelelőek. Habár megállapították, hogy az ismételt és betegekre szabott, paracetamol szintek és a májenzimek meghatározását célzó plazma mintavétel együttesen a személyre szabott NAC kezeléssel elégséges lehet a súlyos májkárosodás elkerülésére, amennyiben a beteg időben jelentkezik a sürgősségi osztályon; bizonyítékok hiányában jelenleg nem lehetséges ilyen jellegű túladagolás esetén hatékony és megfelelő túladagolási protokoll meghatározása.

Továbbá, kérdéses a hatékony intézkedések meghatározásának és végrehajtásának megvalósítása az EU tagállamaiban, a két specifikus protokoll kezelésének összetettsége, a szoros monitorozás (gyakori vérvétel) és a nem hatékony protokoll alkalmazásából eredő kockázat és a NAC szükséges alkalmazásából eredő biztonságossági aggályok tekintetében, a beteg számára hátrányos, a bevett készítmény bizonytalanságából eredő összetettség miatt.

A felülvizsgált túladagolási protokoll megvalósíthatóságának ellenére, a PRAC számára nem elfogadható, hogy a betegeket ilyen felülvizsgált protokollnak tegye ki, a hatékonysággal kapcsolatos elegendő bizonyíték hiányában. Ebben a tekintetben, a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak javaslata, mely alapján a javasolt felülvizsgált protokollal kapcsolatban, az engedélyezést követő biztonságossági tanulmányok értelmében további tapasztalatok megszerzése szükséges, nem lett jóváhagyva.

A forgalomba hozatali engedély valamennyi jogosultja további intézkedéseket javasolt, melyek az MR készítmények túladagolásával összefüggő kockázat további csökkentését tennék lehetővé; például betegtájékoztató frissítése, HCP-vel történő kommunikáció (DHPC, oktatási anyagok), vénykötelesség, az üvegcsomagoláshoz és nagyméretű buboréksomagoláshoz való hozzáférés korlátozása a betegek számára. Ezen kockázat csökkentő intézkedések célja, a paracetamol MR készítményhez vagy paracetamol és tramadol kombinációhoz és tramadolhoz köthető túladagolást követő májkárosodás kockázatának csökkentése, mely a PRAC álláspontja szerint nem kellően hatékony és megbízható. Különösen a szándékos túladagolás tekintetében. Valójában, a készítmény az EU érintett tagállamaiban, Portugália kivételével, már vényköteles - ez az intézkedés csak PT-re lenne hatással és nem csökkentené tovább a kockázatot az EU más tagállamaiban. Mivel a csomagolás méretének korlátozása nem befolyásolja a hatásokat, nem korlátozná kellően ezen gyógyszerkészítmények elérhetőségét és valószínűtlen, hogy megelőzné a túladagolást, különösen a szándékos esetekben. A

túladagolással kapcsolatos tudatosság javítását célzó intézkedések (oktatási anyagok, termék információ, feliratozás, DHPC) nem bizonyultak hatékonyak a túladagolások megelőzése szempontjából, különösen szándékosság esetén, hiszen e betegek és egészségügyi szakemberek számára rendelkezésre álló információ már széleskörű.

Összegezve, a paracetamol MR tartalmú gyógyszerkészítmények túladagolásának összetett farmakokinetikai profilja és a tény, hogy a standard kezelési protokoll ezen készítményekkel kapcsolatos paracetamol mérgezés esetén nem megfelelő, valamint a paracetamol túladagoláshoz köthető májkárosodás komoly kockázata, Uniós szinten komoly egészségügyi kockázatot jelent.

Komoly aggályokat jelent a túladagolások megelőző hatékony intézkedések hiánya és az MR túladagolások felülvizsgált kezelési protokoll megvalósíthatóságának és hatékonyságának bizonytalansága EU szerte, valamint a hátrányok, melyeket a betegek számára okozhatnak. Megállapítható, hogy a paracetamol MR készítmény túladagolásának esetén fellépő súlyos és potenciálisan halálos májkárosodás biztonságossági aggályai kellőképpen csökkenthetők hatékony kockázat csökkentő intézkedések segítségével, melyek célja a kockázat megelőzése és fennállása esetén annak kezelése. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt kockázat csökkentések a PRAC véleménye szerint nem megvalósíthatók, hatékonyak és megfelelőek. A fentiek értelmében, az azonosított biztonságossági aggályokat nem múlják felül ezen készítmények előnyei a jóváhagyott indikációk kezelésében.

A PRAC következtetésként megállapította, hogy a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező.

Felülvizsgálati eljárás

A PRAC ajánlások 2017. szeptemberi elfogadását követően a forgalomba hozatali engedély két jogosultja (GSKCH és KRKA d.d., Novo mestre) kérvényezte az ajánlások felülvizsgálatát és részletes indoklások benyújtását a felülvizsgálathoz. Egy második szakértői csoport találkozót hívtak össze.

A PRAC megbeszélése a felülvizsgálat részletes indoklásával kapcsolatosan

A. Paracetamol módosított hatóanyagleadású tabletták

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott részletes indoklás figyelembe vételével a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a korábbi álláspontjának megfelelően a krónikus fájdalom esetén alkalmazott egykomponensű paracetamol MR klinikai hasznának bizonyítéka nagyon gyenge. A hatékonyság bizonyítéka akut fájdalom esetén erősebb, de a módosított hatóanyagleadású készítmény klinikai szükségessége kevésbé fontos és a gyógyszer készítmény vélt előnyei nem lényegesek ebben a klinikai helyzetben. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC nem azonosított az engedélyezett indikációk tekintetében olyan lényeges klinikai előnyt, mely csak az MR készítményre lenne specifikus.

A PRAC megvitatta a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokat a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott indoklások szemszögéből a felülvizsgálati időszak alatt. A PRAC elismerte a meglévő tanulmányok korlátait, hiszen ezeket nem a dózis vs. kiszárazás kiszámíthatatlan farmakokinetikára vagy kimenetelre gyakorolt hatásának összehasonlítására tervezték. A rendelkezésre álló adatok alapján a májkárosodás szempontjából nagy kockázatúnak vélt betegek, azok akiknek a kezdeti paracetamol koncentrációja nagy. A paracetamol MR kiszárazással kapcsolatban jelentett esettanulmányok túlnyomó többségében több, mint 30 g paracetamol túladagolása történt (masszív túladagolásnak tekinthető Marks és munkatársai szerint, 2017). Chiew és munkatársai (2017) tanulmányának adatai alapján a májkárosodás aránya csökkenthető ha a beteg aktív szén, vagy emelt dózisz NAC-ot kap. A szerzők azt is sugallják, hogy a NAC dózisének mérsékelt emelése elhanyagolható kockázattal jár nagy paracetamol arány esetén.

A Rumack-Matthew nomogramot a bevétel pontos időpontjának ismeretével járó egyszeri túladagolás eseteire alakították ki, és nem alkalmas a kockázat pontos értékelésére ismétlődő túladagolást, tartós hatóanyagleadású készítmények akut túladagolását követően vagy, ha nem ismert a gyógyszer bevételének ideje vagy a beteg 24 óra elteltével jelentkezett. A paracetamol IR, mind MR kiszérelés bevett dóziséval összefüggően megfigyelt késleltetett felszívódás vagy kettős csúcs naprakész leírása megtörtént. A Rumack-Matthew nomogram hiányosságait már azonosították, ami a más készítmények (különösen a gyomor motilitást befolyásolók) együttes bevételének esetén vagy abban az esetben, hogy a betegről nem nyerhető információ (pl. nem ismert a bevétel ideje) különböző kezelési protokollokhoz vezetett.

Továbbá sor került a módosított hatóanyagleadású paracetamol túladagolással kapcsolatos esettanulmányokat leíró ausztráliai közlemények - mint például Graudins és munkatársai (2010, 2014) - értékelésére, melyek az MR kiszérelés túladagolások eseteinek NAC kezelési protokolljával és a paracetamol farmakokinetikájával kapcsolatos további információkkal kapcsolatban nyújtott tapasztalatokat.

A PRAC elismerte, hogy szükséges a kockázat pontosabb jellemzése (dózissal való kapcsolat, koncentráció és toxicitás), akárcsak a paracetamol MR készítmény túladagolásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatos bizonytalanságok kezelése (pl. a NAC kezelés megkezdésének megfelelő küszöbértéke, a NAC kezelés dózisa és időtartama, és a meghatározandó paracetamol koncentráció optimális száma). Ennek értelmében a második szakértői csoport találkozó arra a véleményre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által jelenleg javasolt modell nem megfelelő a minta méretének korlátai és további módszertani kihívások miatt. A paracetamol MR kiszérelés túladagolások eseteinek kezelése során tapasztalt bizonytalanságok kezelésére, egy mechanisztikus modell lenne szükséges, mely figyelembe veszi a lényeges paramétereket (pl. paracetamol oldhatósága, a mérgező metabolitok (NAPQUI) és az antidótumként használt NAC kinetikája). Ezért a PRAC arra következtetésre jutott, hogy a jelenlegi bizonytalanságok kezelését megfelelően alátámasztó modellhez szükséges méretű mintára tekintettel ilyen mechanisztikus modell kialakítása, észszerű időn belül nem megvalósítható így a betegek továbbra is ki lesznek téve a paracetamol MR túladagolás kockázatának.

Ismert, hogy a túladagolás aránya nem minden EU tagállamban egyezik meg, különböző tényezőktől függően (pl. jogi státusz, a fájdalomcsillapító gyógyszerek használati mintázata). Az egészségügyi rendszertől függően a túladagolás kezelésének irányelvei is különböznek az egyes tagállamok között. A rendelkezésre álló adatok alapján egyértelműen javasolt a NAC kezelés folytatása mindaddig, amíg a kiegészítő paracetamol koncentráció és ALT érték meghatározás megtörténik. Abban az esetben, ha a bevett dózis nem ismert, vagy a bevétel ideje nem ismert, vagy különböző készítményeket vett be a beteg, a NAC-kal történő kezelést általában azonnal elkezdik.

Az irodalomban csak néhány tanulmány vizsgálta, hogy követik-e a kezelési irányelveket, és ezek is többségében az IR kiszérelésre vonatkoztak döntően Ausztráliában. Azonban, Carrol és munkatársai (2015) tanulmánya, mely az Egyesült Királyság túladagolások kezelési irányelveire való átállás hatását vizsgálta, azt mutatta, hogy a betegek egy részének kezelése már egyedi elbírálás alapján történik, az Egyesült Királyságban érvényes kezelési irányelvektől függetlenül.

A felülvizsgálat alatt összehasonlították a módosított kezelési protokoll hatékonyságát, a paracetammal kapcsolatos májkárosodás megelőzése céljából paracetamol IR túladagolás kezelésére használt, standard megalapozott kezelési protokollal. A paracetamol MR túladagolás kezelése során alkalmazott módosított modell vagy új irányelvek hatékonyságát a második ad hoc szakértői csoport értékelte, azonban a minte mérete (100 beteg) nem bizonyult elegendőnek). A PRAC az ad hoc szakértői csoport nézeteivel egyetértett.

Amíg a túladagolás kezelésére vonatkozó érvényes irányelvek átdolgozása megtörténik, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy egy közös protokoll megalkotása, bizonyos betegek NAC túladagolásához

és következményes - NAC alkalmazáshoz köthető - kockázathoz (pl. hiperszenzitivitás, beleértve az anafilaxiás sokkot) vezethetne.

A kockázat csökkentő stratégia részeként, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a javaslata alapján mérgezés esetén a sürgősségi osztályoknak azonnal fel kell venniük a kapcsolatot a nemzeti toxikológiai központokkal. Azonban kérdéses, hogy egy ilyen ajánlás megvalósítható-e és a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az EU-ban nem vezetne hatékony kockázat csökkenéshez, mivel ezen központok működése különböző az EU tagállamaiban.

Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a engedélyezést követő biztonságossági tanulmány (PASS) megvalósítását, a paracetamol MR túladagolások esetek adatainak összegyűjtése és a túladagolás kezelésének optimalizálása céljából.

A PRAC azt is megállapította, hogy a fenti ajánlások megvalósíthatósága és hatékonysága kérdéses és a szándékos vagy véletlen túladagolást követően nem fogja hatékonyan befolyásolni a májkárosodás kockázatát. A PRAC megvizsgálta a másik, a felülvizsgálati eljárás során javasolt, kockázat csökkentő eljárást (pl. iskolai programok, a csomagolás típusának és méretének korlátozása, oktatási anyagok és közvetlen kommunikáció a HCPs-sel), de arra a következtetésre jutott, hogy ezek sem elégségesek, sem megfelelőek nem lesznek a szándékos és nem szándékos túladagolás és a következményes májkárosodás kockázatának csökkentése szempontjából.

B. Tramadol/paracetamol elnyújtott hatóanyagleadású tabletták

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy irodalmi áttekintést, hogy igazolja a tramadol/paracetamol MR kombináció klinikai előnyösségét a fájdalom kezelésében. Tramadol/paracetamol MR tabletták alkalmazása közepes és erős fájdalommal járó állapotok kezelése során indikált. Az irodalmi áttekintésből két közlemény volt a leglényegesebb, melyek során Lasko és munkatársai (2012) a tramadol/paracetamol MR kizsírulás hatékonyságát akut derékfájdalom, míg Lee és munkatársai (2013) krónikus derékfájdalom esetén vizsgálták. A PRAC elismerte, hogy az MR kizsírulás megfelelő fájdalomcsillapítást eredményezhet és a csökkentett adagolás mérsékli az orvosi hibák lehetőségét és javítja a betegek együttműködését. Azonban, az ezen készítményekhez köthető kockázat ismeretében, a PRAC nem tudott olyan, valódi klinikai előnnyel járó indikációt azonosítani, amely csak a tramadol/paracetamol MR kizsírulásra specifikus.

A felülvizsgálat során összehívott ad hoc szakértő csoport találkozóán, a szakértők arra a megállapításra jutottak, hogy az egyetlen betegcsoport, mely számára előnyös lehet a tramadol/paracetamol kombinációs MR készítmény, a krónikus fájdalomban szenvedő és az alvást megszakító fájdalommal élő betegek csoportja. Másrésztől, a szakértők azt is megállapították, hogy ebben a klinikai helyzetben nem áll rendelkezésre megfelelő bizonyíték, mely alátámasztaná a tramadol/paracetamol MR kizsírulás hozzáadott értékét bármely más terápiával szemben ilyen beteg populációban vagy bármely más betegcsoportban. A PRAC egyetértett a szakértők nézetével.

A betegségek súlyosságának különbözősége miatt, fennáll a lehetősége annak, hogy ezen két beteg populáció - fix dózis kombináció tramaddal vs. egykomponensű paracetamol MR - között az öngyilkosság kockázata is különbözik. Szintén figyelembe kell venni, hogy létezik egy tramaddal visszaélő alcsoport, melyben az öngyilkosság kockázata eltérő. Továbbá, az opiát összetevő jelenléte miatt fennáll a nem szándékos túladagolás kockázata. Szintén megállapították, hogy az FDA felismerte a paracetamol és opiát kombinációk felírásának veszélyeit, és 2014 januárjában bevezette a paracetamol jóváhagyott fix mennyiségét a kombinációs készítmények adagolási egységeiben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja arra hivatkozott, hogy a fix dózisú kombinációkkal kapcsolatban jelentett a túladagolások száma korlátozott. Azonban, ezt a korlátozott expozíció szemszögéből kell vizsgálni.

Továbbá a PRAC megerősítette, hogy a cél populáció és a klinikai helyzet különbözősége ellenére, a paracetamol MR/tramadol fix dózisú kombináció a paracetamol májkárosító és a tramadol toxicitásának (pl. KIR hatások, beleértve a rohamok kockázatát, és veseelégtelenség) kockázata tekintetében súlyos túladagolást eredményezhet. A tramadollal történő kombináció miatt ezen túladagolások még kiszámíthatatlanabbak és kezelésük összetettebb, mind a paracetamol MR önálló alkalmazása során.

A PRAC egyetértett a felülvizsgálat során összehívott ad hoc szakértő csoport találkozó eredményével; ahol a szakértők arra a következtetésre jutottak, hogy nem lehetséges a paracetamol, mint egyedüli összetevő számára kialakított farmakokinetikai modellből következtetni a paracetamol/tramadol kombinációra. Megfelelő adatokon alapuló különálló modell szükséges a kombinációkhoz, a kombinációs készítmény túladagolásának kezelése során fennálló bizonytalanságok kezelésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt másik kockázat csökkentő intézkedés célja a kombinációs készítmények túladagolásának kockázatának csökkentése; a PRAC megvizsgálta, a termék információ ilyen jellegű frissítését, mely magába foglalja a veszélyeztetett betegek számára és az egyidejűleg szedett más paracetamol tartalmú készítményekre vonatkozó erősebb figyelmeztetést, DHPC-t, a bizonyos típusú csomagolás elérhetőségét és a kapható doboz méretét (max. 48 tableta). Míg 12 éven aluli gyermekekkel kapcsolatban nem jelentettek túladagolási esetet, a PRAC megállapította, hogy a Doreta SR nem szándékos túladagolásának kockázata minimális a beteg populációban, pl. a gyermekek körében korlátozott alkalmazás és a gyermekbiztos csomagolás miatt. Összességében, a javasolt intézkedések nem bizonyultak sem elégségesnek, sem megfelelőnek a szándékos és nem szándékos túladagolás kockázatának csökkentése szempontjából. A kis méretű csomagolás tekintetében elmondható, hogy míg ez egy hatékony intézkedés lehetne a korlátozott hozzáférés tekintetében, azonban nem lenne megfelelő egy olyan gyógyszerkészítmény esetében, melyet döntően krónikus fájdalom esetén alkalmaznak.

Az előny-kockázat profil összegzése a felülvizsgálati eljárást követően

Továbbá a paracetamol MR és paracetamol/tramadol MR készítményekkel kapcsolatban benyújtott adatok áttekintése során, különösen az alkalmazásukhoz köthető szándékos és véletlen túladagolás kockázatával kapcsolatban a PRAC megállapította, hogy a túladagoláshoz köthető májkárosodás komoly kockázata, ezen készítmények túladagolásának összetett farmakokinetikai profilja, mely a paracetamol mérgezés standard kezelési protokolljának elégtelenségéhez vezet, Uniós szinten komoly egészségügyi kockázatot jelent. A felülvizsgálat időszakában, a forgalomba hozatali engedély jogosultja részéről bemutatott érvek és a szakértők véleménye nem mérsékelte, a túladagolással kapcsolatban megfigyelt összetett farmakokinetikával és a kezelésük lehetőségeivel összefüggő, PRAC által felvetette aggályok egyikét sem.

A PRAC megerősítette az álláspontját, hogy a kockázatok pontosabb jellemzése és a túladagolás kezelésének bizonytalanságainak kezelése céljából, a modell megfelelően alátámasztásához nagyobb méretű mintára lett volna szükség, és ilyen mechanisztikus modell kialakítása, észszerű időn belül nem volt megvalósítható.

A PRAC a felülvizsgálati időszakban értékelte, az ajánlott kockázat csökkentő intézkedéseket, és megállapította, hogy a megvalósíthatóságuk és hatékonyságuk szempontjából vannak bizonytalanságok, különösen az MR készítmények túladagolására vonatkozó módosított kezelési protokollok tekintetében EU szerte és a lehetséges ártalmak, melyeket a szükségtelen NAC túladagolás okoz a betegek számára.

Megállapítható, hogy a paracetamol MR és paracetamol/tramadol MR készítmény túladagolása esetén fellépő súlyos és potenciálisan halálos májkárosodás nem csökkenthető kellőképpen hatékony kockázat csökkentő intézkedések segítségével, melyek célja a kockázat megelőzése és fennállása esetén annak

kezelése. A fentiek értelmében, megállapítható, hogy a jóváhagyott indikációk esetében a előnyök nem haladják meg a kockázatot.

Ezért, a fentiek alapján, beleértve a második ad hoc szakértői csoporttal történt konzultációt, és a részletes indoklást és a szóbeli magyarázatokat is tartalmazó, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által bemutatott érvelést, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a módosított hatóanyagleadású paracetamol és paracetamol/tramadol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja már nem kedvező és ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú gyógyszer készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerint indított eljárást (lásd I. melléklet).
- A PRAC megállapította, hogy a paracetamol MR hatékonysága, mint egyetlen összetevő vagy tramadollal kombinálva, reprezentatív akut és krónikus fájdalom modellekben dokumentált, és a paracetamol és a tramadol előnyössége általánosságban jól megalapozott. A PRAC megállapította, hogy az MR kiszárlástól várt különleges előny, a naponta bevett tabletták csökkentéséhez köthető; az egyetlen összetevőt tartalmazó készítmény esetén naponta 4 helyett 3-szor, és a kombinációs készítmények esetén egyszerűsített rendszer, mely 4 helyett 2 tablettát jelent.
- A PRAC áttekintette a benyújtott rendelkezésre álló adatokat a paracetamol tartalmú MR készítmények túladagolásával kapcsolatban, beleértve a szándékos és véletlen túladagolást. Ez magába foglalta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott írásos válaszokat és szóbeli magyarázatokat, a két érintett jogosult által benyújtott felülvizsgálati indoklásokat csakúgy, mint a két szakértő csoport javaslatait a mérgezés kezelésével, a fájdalom kezelésével és a farmakokinetikával kapcsolatban, a túladagolásra vonatkozó publikált tanulmányokat és spontán jelentéseket. A PRAC szintén megvizsgálta általánosságban a paracetamol túladagolás rizikójának kezelését mind az EU-ban, mind világszerte.
- A PRAC megvizsgálta a paracetamol MR készítmények túladagolásához köthető nagy variabilitást mutató farmakokinetikai profilt és a beteg által bevett készítmény mennyiségével és kiszárlásával kapcsolatos bizonytalanságokat, a paracetamol toxicitás hatékony kockázat csökkentésében tapasztalt kihívások növekedését.
- A PRAC szintén megállapította, hogy a paracetamol toxicitás kockázat csökkentésének megvalósításában tapasztalt bizonytalanságokon túl a tramadol biztonságossági profilja további kihívásokat jelent az elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol és tramadol kombinációs készítmények okozta túladagolás következtében kialakult toxicitás kockázatának csökkentése során (pl. KIR hatások, rohamok nagy rizikója és veseelégtelenség).
- A PRAC szintén megvizsgálta, az oktatás, a kommunikáció és a korlátozott hozzáférés segítségével, a túladagolás kockázatának csökkentését célzó, javasolt kockázat csökkentő intézkedéseket, és arra a következtetésre jutott, hogy ezen intézkedések nem elégségesek a szándékos és véletlen túladagolás kockázatának elfogadható szintre csökkentéséhez. Továbbá, a kockázat csökkentő intézkedések célja, az MR kiszárlású paracetamolhoz vagy paracetamol és tramadol kombinációhoz és tramadolhoz köthető túladagolást követő májkárosodás kockázatának csökkentése, nem tűnt kellően hatékonynak és megbízhatónak.
- A bizottság megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok - beleértve a felülvizsgálati időszak alatt a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott részletes indoklásokat - alapján, a paracetamol MR tartalmú készítmények túladagolását követő súlyos májkárosodás kockázata nem csökkenthető megfelelően, míg a fájdalom és láz kezelése során ezen készítmény előnyei meghaladják a kockázatot.

Ezért, a fentiek alapján, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja már nem kedvező és ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a PRAC azt javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai biztosítsák a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények, szándékos vagy véletlen túladagolását követő májkárosodás kockázatát csökkentő megfelelő, megvalósítható és hatékony intézkedéseket alátámasztó bizonyítékokat.

CMDh álláspont

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CMDh megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja (KRKA d.d., Novo mest्रो) által benyújtott, a saját készítményüket támogató dokumentációt, és arra a következtetésre jutott, hogy ez nem befolyásolja a PRAC következtetéseit.

Átfogó következtetés

A CMDh arra következtetésre jutott, hogy a módosított és elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EC irányelv 116. cikke alapján a CMDh a módosított és elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolja.

A módosított és elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények felfüggesztésének megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak biztosítaniuk kell a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények, szándékos vagy véletlen túladagolásának kockázatát megakadályozó és a májkárosodás kockázatát csökkentő megfelelő, megvalósítható és hatékony intézkedéseket alátámasztó bizonyítékokat.