

## **II lisa**

### **Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Rootsi algatas 30. juunil 2016 direktiivi (EÜ) nr 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju paratsetamooli sisaldavate toimeainet modifitseeritult või prolungeeritult vabastavate ravimvormide kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 30. novembril 2017 vastu soovitusel, mida arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Paratsetamool on üks maailmas enimkasutatavamaid toimeaineid, mida on kasutatud alates 1955. aastast valdavalt antipüreetikumi või analgeetikumina. Paratsetamooli kasutatakse mitmesuguste valutüüpide korral, näiteks peavalu, migreen, düsmenorröa, kurguvalu, lihase-skeletivalu, hambaraviprotseduuride/hambaekstraktsiooni järgne valu, hambavalu ja osteoartroosi valu, ning palaviku korral. Normaalsel kasutustingimustel on ravimil tõendatud positiivne kasulikkuse ja riski profiil.

Mitmes Euroopa Liidu liikmesriigis turustatakse pikema toimekestusega toimeainet modifitseeritult või prolungeeritult vabastavaid paratsetamooli ravimvorme. Need on näiteks ainsa toimeainena paratsetamooli sisaldavad tabletid: toimeainet modifitseeritult vabastavad (MR) tabletid (mis sisaldavad 500 mg, 665 mg või 1000 mg paratsetamooli) ja paratsetamooli 500 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid. Peale selle on olemas toimeainet prolungeeritult vabastavad kombineeritud ravimid, mis sisaldavad tramadooli/paratsetamooli 75 mg / 650 mg.

MR-ravimvormide väidetavad spetsiifilised kasulikud toimed on seotud ööpäevas võetavate tablettide arvu vähendamisega (ühe toimeainega ravimite 4 korralt 3 korrale ööpäevas ja kombineeritud ravimite puhul 4 tabletilt 2 tableti manustamise lihtsustatud skeemile ööpäevas), kuid need ei kaalu üles üleannustusel esinevaid maksatoksilisuse riske.

Paratsetamooli peamine ohutusprobleem on suurte, terapeutilisi annuseid ületavate annuste võtmisele järgnev maksakahjustus, mis võib ebaadekvaatse ravi korral olla fataalne. Ühendkuningriigis ja mõnes muus Euroopa Majanduspiirkonna riigis (nt Rootsis) on paratsetamool meditsiiniline aine, mille toksilisest võtmisest teatakse kõige sagedamini ja millega toimub kõige sagedamini tahtlikku enesekahjustamist. Kui patsient saab erakorralist meditsiinilist abi õigeaegselt pärast üleannustust, on olemas efektiivne antidoot: N-atsetüültsüsteiin. Enamik riike on kehtestanud suunised, mis tuginevad nomogrammidele, mis seostab paratsetamooli seerumikontsentratsiooni paratsetamooli võtmise ja vereanalüüsi vahelise aja tundide arvuga ning millega leitakse, kas patsienti peab ravima N-atsetüültsüsteiiniga või mitte. Enamik maksatoksilisuse juhtumeid esineb hilise haiglasse pöördumise korral.

Paratsetamooli MR-tablettide kohta on pärast müügiloa saamist esitatud 319 spontaanset kõrvalnähtude teadet seoses üleannustusega. Nendest 319 juhtumist peaaegu kõik (98%) toimusid Rootsis (67%) ja Austraalias (31%). Enamik patsiente tervenesisid või paranesid, kuid 2 patsienti vajasisid maksasiirdamist. Suri 5 patsienti 319st. 7 juhtu olid juhuslikud, neist ei olnud fataalne ükski.

Pärast käesoleva menetluse raames tehtud päringut riiklikesse mürgistusteabekeskustesse tuvastati 3 üleannustust (millest ei olnud fataalne ükski) seoses tramadooli/paratsetamooli fikseeritud annuse kombinatsiooniga, mida turustatakse ainult ravimina Doreta SR. Ravimit Diliban retard Euroopa Liidus veel ei turustata.

Rootsi mürgistusteabekeskuse avaldatud andmetes kirjeldati 53 patsienti, kelle kohta oli teatatud üleannustusest paratsetamooli 665 mg MR-tablettidega (vahemik 10...166 g). MR-ravimvormide mürgistusega patsientidel täheldati väga varieeruvaid farmakokineetika profile. Mürgistusega patsientidel olid pikenenud nii imendumise kestus kui ka terminaalne poolväärtusaeg; mõnikord saavutati tippkontsentratsioon kaks korda. Standardse ravinomogrammi hilinevad ületamist täheldati 19% juhtudest. 11 patsiendil (21%) oli seerumialaniini aminotransferaasi (ALT) aktiivsus 24 tunni pärast või hiljem üle referentsvahemiku (ALT >50 IU/l). Neist 6 patsiendil tekkis maksatoksilisus (ALT >1000 IU/l). 7 patsienti 11st, kellel ALT oli üle referentsvahemiku, raviti 8 tunni jooksul pärast ravimi võtmist N-atsetüültsüsteiiniga, kusjuures neist 3 patsiendil tekkis maksatoksilisus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et paratsetamooli standardravimvormidel põhinevad üleannustuse ravisoovitused (sh nomogrammi kasutamine) ei ole MR-ravimvormide toksiliste annuste võtmise järel adekvaatsed. Paratsetamoolimürgistuse andmete hindamisel on annus oluline tegur. Teadusringkondades ollakse üksmeelel, et massiivse üleannustuse ravi on eriti keerukas. Nende MR-ravimvormide farmakokineetika parameetrid, mille korral osa paratsetamoolist vabaneb kohe ja enamik hiljem, erinevad toimeainet kiiresti vabastavate (IR) ravimvormide farmakokineetika parameetritest. See tähendab ka teistsugust farmakokineetika profiili üleannustamisel, mida tõendavad kättesaadavad andmed, sealhulgas avaldatud juhukirjeldused. See hõlmab paratsetamooli ootamatult pikenenud ekspositsiooni ja tippkontsentratsiooni saavutamist kahel korral. Müügiloa hoidja GSK Consumer Healthcare esitatud modelleerimis- ja imiteerimismeetmed ei minimeerinud piisavalt neid ootamatuid nähte. Peale selle ei ole piisavalt hästi teada riskitegurite (nt samaaegselt kasutatavad muud ravimid või kaasuvad haigused) roll farmakokineetika profiilile, eelkõige viivitusega või kaks korda saavutatavale tippkontsentratsioonile, et tuvastada ohustatud patsiendirühmi ja paremini ravida MR-ravimvormide üleannustusi.

Menetluse raames korraldati ajutise eksperdirühma koostamine mürgistuste ravi teadus- ja kliiniliste ekspertidega. Ekspertide arvamus ühtis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel seoses paratsetamooli MR-ravimvormide mürgistuse ja selle tagajärjel tekkivate potentsiaalselt raskete tervisekahjustuste hindamise ja ravi probleemidega. Oldi arvamusel, et selle põhjuseks on paratsetamooli MR-ravimvormide mitteprognoositav vabanemisprofiil, farmakokineetika profiil ning optimaalse raviprotokollil väljaselgitamise ja rakendamise keerukus, mistõttu on mürgistus paratsetamooli MR-ravimvormidega seotud lisatüsistustega. Ekspertid märkisid, et vaja on kasutusele võtta eraldi protokollid paratsetamooli IR- ja modifitseeritud või teadmata kiirusega vabastavate ravimvormide üleannustuse raviks ning et praegused nomogrammid on asjakohased ainult paratsetamooli IR-ravimvormide korral.

Lisaks paratsetamooli ainsa toimeainena sisaldavate MR-ravimvormidega seoses väljendatud probleemidele olid eksperdid arvamusel, et paratsetamooli/tramadooli kombineeritud ravimvormide üleannustuse ravi tekitab veel probleeme. Ekspertid olid arvamusel, et tramadooli ohutusprofiil (nt krampid, oksendamine) tekitab suure tõenäosusega paratsetamooli ja tramadooli toimeaineid prolongeeritult vabastava kombineeritud ravimvormi üleannustuse ravis veel probleeme.

Menetluse ajal soovitasid kõik müügilubade hoidjad riskiminimeerimisstrateegia osana erakorralise abi osutajatel võtta mürgistuse korral otsekohe ühendust riikliku mürgistusteabekeskusega. On ebaselge, kas selline soovitus on teostatav ja kas sellega saavutatakse riskide efektiivne minimeerimine kogu Euroopa Liidus, sest mürgistusteabekeskuste tegevus eri liikmesriikides on erinev. Peale selle kavandasid müügilubade hoidjad müügiloajärgse ohutusuringu, et koguda paratsetamooli üleannustuste üksikasjalikke andmeid ja optimeerida üleannustuse ravi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et sõltumata nende meetmete teostatavuse ja efektiivsuse probleemidest ei ole need meetmed proportsionaalsed, arvestades nende ravimvormide vähest kasulikkust.

Suure varieeruvusega farmakokineetika profiil paratsetamooli MR-ravimvormi üleannustuse korral ja pidev määramatus, mis ravimvormi (paratsetamooli IR- või MR-ravimvormi) ja mis annuses on

patsient võtnud, põhjustab paratsetamooli üleannustuse ravis raskeid ohutusprobleeme. MR-ravimvormide üleannustusega iga patsiendi jaoks tähendab see pikemat ja keerukamat kokkupuudet tervishoiuteenustega ja ebakindlust, kas saadav ravi on adekvaatne. Paratsetamooli üleannustusega seostatava maksatoksilisuse raskust arvestades ei ole see ebakindlus ravimiohutuse riskihindamise komitee jaoks vastuvõetav. Süstemaatilisel N-atsetüültsüsteiiniravil põhinev protokoll põhjustaks arvukate patsientide ebavajalikku või liigset ravi N-atsetüültsüsteiiniga, mis ei ole proportsionaalne ja vastuvõetav, arvestades N-atsetüültsüsteiiniraviga seotud nahakõrvalnähte (nt lööve, sügelus, punetus) ning gastrointestinaalseid kõrvalnähte (nt iiveldus ja oksendamine). Kõik need määramatused ja tuvastatud puudused paratsetamooli üleannustusega patsientide jaoks tekitavad olulisi kahtlusi, kas müügilubade hoidjate kavandatud soovitusel on teostatavad ja usaldusväärsed.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et paratsetamoolimürgistuse ravi standardskeemi (koos nomogrammi kasutamisega), mis on olnud edukas pärast paratsetamooli IR-ravimvormide üleannustust tekkiva maksatoksilisuse ennetamisel, ei ole paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse ravis adekvaatne. Kuigi võeti teadmiseks, et korduv ja patsiendiga kohandatud paratsetamoolikontsentratsiooni ja maksaensüümide aktiivsuse määramine koos N-atsetüültsüsteiini kohandatud manustamisega võib olla piisav, et vältida rasket maksakahjustust, kui patsient saabub erakorralise meditsiini osakonda õigeaegselt, ei ole tõendite puudumise tõttu praegu võimalik pakkuda sellise üleannustamise korral efektiivset ja probleemiga proportsionaalset üleannustuse raviprotokollid.

Küsitav on ka efektiivsete meetmete tuvastamise ja rakendamise teostatavus Euroopa Liidu liikmesriikides, arvestades kahe spetsiifilise protokollid kasutamise keerukust ning hoolika jälgimise vajadust (sagedam vereanalüüs) ja võetud ravimvormi tuvastamise määramatus, sest efektiivse protokollid mittekasutamine võib olla kahjulik ohustatud patsiendile, kuid samas esinevad N-atsetüültsüsteiini ebavajaliku manustamise ohutusprobleemid.

Üleannustuse ravi muudetud protokollid teostatavust arvestamata ei ole ravimiohutuse riskihindamise komitee jaoks vastuvõetav, et patsiendid puutuksid kokku sellise parandatud protokollidga, kui selle efektiivsuse kohta ei ole piisavalt tõendeid. Müügilubade hoidjate ettepanekut, et kavandatud muudetud protokollidga seotud täiendava kogemuse saamiseks tuleb teha müügiloojärgne ohutusuuring, ei toetatud.

Kõik müügilubade hoidjad kavandasid lisameetmeid, mis veelgi minimeeriks MR-ravimvormide üleannustuse riske, näiteks pakendi infolehe uuendamine, teave tervishoiutöötajatele (tervishoiutöötajate teatis, teabematerjalid), retseptiravimi staatus, patsientide juurdepääsu piiramine ravimi pudelpakenditele ja suurtele blisterpakenditele. Ravimiohutuse riskijuhtimise hindamise komitee ei pidanud paratsetamooli või paratsetamooli ja tramadooli kombinatsiooni MR-ravimvormidega üleannustusele järgneva maksakahjustuse riski vähendamiseks pakutud riskiminimeerimismeetmeid piisavalt efektiivseteks ega usaldusväärsseteks, eriti seoses tahtliku üleannustamisega. Ravim on asjaomastes Euroopa Liidu liikmesriikides juba retseptiravim, välja arvatud Portugalis, mistõttu oleks sel meetmel piiratud toime ainult Portugalis ning see ei minimeeriks riske muudes liikmesriikides. Pakendi suuruse piiramisel oleks mõningane mõju, kuid sellega ei saa piisavalt piirata juurdepääsu nendele ravimitele ning tõenäoliselt ei ole võimalik üleannustamist ennetada, eelkõige tahtluse korral. Üleannustusriski teadvustavaid vahendeid (teabematerjalid, ravimiteave, märgistus, tervishoiutöötajate teatis) ei peetud üleannustuse (eelkõige tahtliku) ennetamiseks efektiivseks, sest teave patsientidele ja tervishoiutöötajatele on juba praegu ulatuslik.

Kokkuvõttes põhjustavad paratsetamooli MR-ravimvormidega üleannustuse keerukas farmakokineetika profiil ning asjaolu, et paratsetamoolimürgistuse standardravi protokoll on nende ravimite korral ebaadekvaatne ja paratsetamooli üleannustamise korral esineb maksatoksilisuse raske risk, Euroopa Liidu tasemel tõsist riski rahvatervisele.

Raskeks probleemiks on üleannustamist piisavalt ennetavate efektiivsete meetmete puudumine ja määramatus, mis on seotud MR-ravimvormide üleannustuse muudetud raviprotokollide rakendamise teostatavuse ja efektiivsusega kogu Euroopa Liidus ning nende protokollide puudustega patsientide jaoks. Ollakse arvamusel, et paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse korral esineva raske ja potentsiaalselt fataalse maksakahjustuse ohutusprobleemid ei ole piisavalt minimeeritud efektiivsete riskiminimeerimismeetmetega, mis minimeeriksid seda riski ja võimaldaksid selle esinemisel asjakohase ravi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei pea müügilubade hoidjate kavandatavaid riskiminimeerimismeetmeid teostatavaks, efektiivseks ega proportsionaalseks. Nendel põhjustel ei ületa nende ravimite kasutamine heakskiidetud näidustustel tuvastatud ohutusprobleeme.

Seetõttu on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et paratsetamooli sisaldavaid toimeaineid modifitseeritult vabastavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne.

## **Taasläbivaatamise menetlus**

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist 2017. aasta septembris taotlesid kaks müügiloo hoidjat (GSKCH ja KRKA d.d, Novo mesto) soovitusel taasläbivaatamist ja esitasid taasläbivaatamise üksikasjalikud alused. Korraldati eksperdirühma teine koosolek.

### **Taasläbivaatamise aluste üksikasjalik arutelu ravimiohutuse riskihindamise komitees**

#### **A. Paratsetamooli modifitseeritult vabastavad tabletid**

Pärast müügiloo hoidja esitatud üksikasjalike aluste arutamist kinnitab ravimiohutuse riskihindamise komitee oma varasemat seisukohta, et tõendeid toimeainena ainult paratsetamooli sisaldavat toimeainet modifitseeritult vabastavate (MR) ravimvormide kliinilise kasulikkuse kohta kroonilise valu ravis on väga vähe. Efektiivsuse tõendid ägeda valu ravis on tugevamad, kuid MR-ravimvormi vajadus on vähem oluline ja ravimi väidetav kasulikkus ei ole selle kliinilise situatsiooni jaoks piisavalt suur. Olemasolevatele andmetele tuginedes ei tuvastanud ravimiohutuse riskihindamise komitee heakskiidetud näidustustel olulist kliinilist kasulikkust, mis oleks omane üksnes MR-ravimvormidele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas taasläbivaatamise ajal müügilubade hoidjate esitatud aluste põhjal olemasolevate kliiniliste uuringute tulemusi. Komitee võttis teadmiseks olemasolevate uuringute piirangud, sest need ei olnud kavandatud võrdlema annuse ja ravimvormi mõju ettearvamatu farmakokineetikale ega tulemusele. Olemasolevad andmed tõendavad, et maksatoksilisuse risk on suurem patsientidel, kelle esmane paratsetamoolikontsentratsioon on suur. Enamik paratsetamooli MR-ravimvormidega teatatud raskeid juhtumeid esines rohkem kui 30 g paratsetamooli üleannustamisel (mida publikatsioon Marks *et al.* (2017) peab massiivseks üleannustuseks). Publikatsiooni Chiew *et al.* (2017) andmetel väheneb maksatoksilisuse esinemissagedus, kui patsiendid said kas aktiivsütt või N-atsetüültsüsteiini suurema annuse. Autorid pakuvad, et N-atsetüültsüsteiini annuse mõõduka suurendamise risk suure paratsetamoolisuhtega patsientidel on tühine.

Rumacki-Matthew' nomogramm töötati välja ühekordse üleannustuse jaoks, mille korral on täpselt teada ravimi võtmise aeg, kuid sellega ei saa täpselt hinnata korduvate üleannustuste ja toimeainet püsivalt vabastavate ravimite ägeda üleannustamise riski ning see ei toimi olukordades, kui aine võtmise aeg ei ole teada või kui patsient saab arstiabi rohkem kui 24 tunni pärast. Seni on kirjeldatud võetud annusest sõltuvat viivitusega imendumist ning kahe tippkontsentratsiooni esinemist nii paratsetamooli IR- kui ka MR-ravimvormide korral. Rumacki-Matthew' nomogrammi puudused on teada, mille tõttu on välja töötatud eri raviprotokollid olukordadeks, kui on võetud ka muid ravimeid (eriti mao motiilsust mõjutavaid ravimeid) või kui patsiendilt endalt ei ole võimalik andmeid saada (nt on võtmise aeg teadmata).

Peale selle hinnati kogemuse ja toetava teabe saamiseks N-atsetüülsüsteiinravi kohta paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse farmakokineetikat käsitlevaid publikatsioone (nt Graudins *et al.* 2010, 2014), milles kirjeldatakse Austraalias toimunud üleannustusi paratsetamooli MR-ravimvormiga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas vajadust riski paremini iseloomustada (täpsustada annuse, kontsentratsiooni ja toksilisuse seost) ja vajadust lahendada paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustusega patsientide ravi määramatused (nt N-atsetüülsüsteiini manustamise alustamiseks asjakohane läviväärtus, N-atsetüülsüsteiini annus ja manustamise kestus ning ka paratsetamooli kontsentratsiooni määramise optimaalne arv). Selles mõttes oli eksperdirühma teine koosolek arvamusel, et müügiloa hoidja praegu kavandatav mudel ei ole piisav, sest mudeli kvaliteet oli piiratud valimi suuruse ja muude metodoloogiliste probleemide tõttu. Paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse ravi määramatuste lahendamiseks on vaja mehhanistlikku mudelit, mis arvestataks asjakohaseid parameetreid (nt paratsetamooli lahustuvus, toksilise metaboliidi (NAPQUI) kineetika ja antidoodina manustatav N-atsetüülsüsteiin). Seega oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et arvestades praeguste probleemide piisava kindlusega lahendamiseks vajalikku mudeli valimi suurust, ei ole sellist mehhanistliku mudelit võimalik mõistliku aja jooksul välja töötada ja patsiendid puutusid endiselt kokku paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustamise riskiga.

Mõistetakse, et üleannustuste sagedus ei ole kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides sama ja see sõltub eri teguritest (nt õiguslik seisund, valuvaigistite kasutamise muster). Üleannustuse ravisuunised on eri liikmesriikides erinevad ja olenevad tervishoiusüsteemist. Olemasolevad andmed tõendavad selgesti, et ravi N-atsetüülsüsteiiniga ei tohi lõpetada enne paratsetamooli kontsentratsiooni ja ALTi aktiivsuse täiendavat määramist. Kui võetud annus või võtmise aeg ei ole teada või võeti eri aineid, alustatakse N-atsetüülsüsteiini manustamist tavaliselt kohe.

Kirjanduses on ainult mõni uuring, mis käsitleb, kas ravisuuniseid järgitakse, enamasti seoses IR-ravimvormidega ja Austraalias. Publikatsioonis Carroll *et al.* (2015) käsitleti Ühendkuningriigi olemasolevat üleannustuse ravisuunist ja selle muutmist ning selgus, et osa patsientidest ravitakse juba juhupõhiselt, olenemata Ühendkuningriigi olemasolevatest ravisuunistest.

Taasläbivaatamise ajal võrreldi muudetud raviprotokolli efektiivsust standardse heakskiidetud raviprotokolliga, mida kasutati paratsetamooliga seotud maksatoksilisuse ennetamiseks paratsetamooli IR-ravimvormide üleannustamisel. Teine ajutine eksperdirühm arutas modifitseeritud mudeli või paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse ravi uute suuniste efektiivsuse mõõtmist, kuid valimi suurust (100 patsienti) peeti ebapiisavaks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus ajutise eksperdirühma arvamusega.

Kuigi üleannustuse olemasolevaid ravisuuniseid on võimalik kohandada, oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et ühise protokolliga väljatöötamine põhjustaks teatud patsientide liigset kokkupuudet N-atsetüülsüsteiiniga ja selle kasutamise riskidega (nt ülitundlikkus, sh anafülaktiline šokk).

Riskiminimeerimisstrateegia osana on müügiloa hoidja soovitanud mürgistuse korral erakorralise meditsiiniteenuse osutajal pöörduda otsekohe riikliku mürgistuskeskuse poole. Küsitav on sellise soovitusel teostatavus ja ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamusel, et sellega ei saavutata efektiivset riskide minimeerimist kogu Euroopa Liidus, sest mürgistusteabekeskuste tegevus eri liikmesriikides on erinev.

Peale selle kavandas müügiloa hoidja teha müügiloajärgse ohutusuringu, et koguda paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuste üksikasjalikke andmeid ja optimeerida üleannustuse ravi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et eespool esitatud ettepanekute teostatavus ja efektiivsus on küsitav ning et nendega ei ole võimalik tõhusalt lahendada tahtliku või juhusliku üleannustamise järgse maksatoksilisuse riski probleemi. Komitee arutas taasläbivaatamise menetluses

muid kavandatavaid riskiminimeerimisemeetmeid (nt kooliprogrammid, pakendi tüübi ja suuruse piiramine, teabematerjalid ja tervishoiutöötajate teatis), kuid jäeldas, et need ei oleks ei piisavad ega asjakohased, et adekvaatselt minimeerida tahtliku ja juhusliku üleannustamise riski ning sellest lähtuvat maksatoksilisuse riski.

## **B. Tramadooli/paratsetamooli prolungeeritud vabastavad tabletid**

Müügiloa hoidja esitas kirjanduse ülevaate, et põhjendada tramadooli/paratsetamooli kombinatsiooni modifitseeritud vabastavate (MR) ravimvormide kliinilist kasulikkust valuravis. Tramadooli/paratsetamooli MR-tabletid on näidustatud mõõdukate ja tugevate valuseisundite raviks. Kirjandusülevaatest olid kõige asjakohasemad kaks publikatsiooni, millest ühes (Lasko *et al.*, 2012) uuriti tramadooli/paratsetamooli MR-ravimvormide efektiivsust ägeda ja teises (Lee *et al.*, 2013) kroonilise alaseljavalu korral. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis teadmiseks, et MR-ravimvormidega on võimalik valu adekvaatselt ohjata ning harvem manustamine vähendab ravimite võtmise vigu ja soodustab ravirežiimi järgimist. Samas ei suutnud nende ravimite riski tõttu komitee tuvastada sellist olulise kliinilise kasulikkusega näidustust, mis oleks spetsiifiline ainult tramadooli/paratsetamooli MR-ravimvormidele.

Taasläbivaatamise menetluse raames kokku kutsutud ajutise eksperdirühma koosolekul jäeldasid eksperdid, et tramadooli/paratsetamooli kombineeritud MR-ravimvormid võivad olla kasulikud ainult patsiendirühmadele, kellel esinevad krooniline valu ja valust tingitud unehäired. Teisalt olid eksperdid seisukohal, et selle kliinilise olukorra kohta ei ole piisavalt tõendeid, et selles populatsioonis või mis tahes teises patsiendirühmas oleksid tramadooli/paratsetamooli MR-ravimvormid kasulikud kui muud raviviisid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus ekspertide seisukohtadega.

Arvestades seisundite raskusastmete erinevust, on võimalik tramadooli ja paratsetamooli fikseeritud annuse kombinatsiooni ning ainsa toimeainena paratsetamooli sisaldavaid MR-ravimvormide kasutamise patsiendipopulatsioonide suitsiidiriski erinevus. Samuti peab arvestama, et olemas võib olla tramadooli kuritarvitajate alarühm, kelle suitsiidirisk on erinev. Opioidkomponendi esinemise tõttu on olemas juhusliku üleannustamise risk. Samuti märgiti, et USA toidu- ja raviamet (FDA) on tunnistanud paratsetamooli ja opioidide kombinatsiooni määramise ohte ning kehtestas 2014. aastal kombineeritud ravimi annuse kohta lubatud fikseeritud paratsetamoolikoguse.

Müügiloa hoidja märkis, et fikseeritud annuse kombinatsiooni korral teatatakse üleannustusi vähe. Seda peab siiski arvestama piiratud kokkupuute kontekstis.

Peale selle kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vaatamata sihtpopulatsiooni ja kliiniliste olukordade erinevustele võib paratsetamooli/tramadooli fikseeritud annuse kombinatsioon MR-ravimvormidega põhjustada sellise üleannustuse, mille korral esineb paratsetamoolist tingitud maksatoksilisuse ja tramadooli toksilisuse suur risk (nt kesknärvisüsteemi toimed (sh epilepsiaepisoodide suur risk) ja neerupuudulikkus). Tramadooliga kombineerimise tõttu on sellised üleannustused veelgi ettearvamatumad ja nende ravi on keerukam kui ainult paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustuse ravi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus taasläbivaatamise menetluse raames kokku kutsutud ajutise eksperdirühma koosoleku tulemusega, kus eksperdid jäeldasid, et paratsetamooli kui ainsa toimeaine jaoks välja töötatud farmakokineetika mudelit ei ole võimalik ekstrapoleerida paratsetamooli/tramadooli kombinatsioonile. Kombinatsiooni üleannustuse ravi määramatuste lahendamiseks on vaja asjakohastele andmetele tuginevat kombinatsioonravimi eraldi mudelit.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas müügiloa hoidja kavandatavaid ravimite kombinatsiooni üleannustuse muid riskiminimeerimisemeetmeid, näiteks ravimiteabe uuendamist tugevamate hoiatuste lisamiseks ohustatud patsientide ja teiste paratsetamooli sisaldavate ravimite samaaegse kasutamise

kohta, tervishoiutöötajate teatist ning teatud tüüpi pakendite (pudelite) kättesaadavuse piiramist ja olemasoleva pakendi suuruse piiramist (kuni 48 tabletti). Kuigi alla 12-aastastel lastel ei ole teatatud üleannustusi, märkis komitee, et ravimi Doreta SR juhusliku üleannustamise risk selles patsiendipopulatsioonis on minimaalne näiteks tänu piiratud pediatrilisele kasutamisele ja tänu lastekindlale pakendile. Üldiselt ei peetud kavandatavaid meetmeid piisavateks ega asjakohasteks, et adekvaatselt minimeerida tahtliku ja juhusliku üleannustamise riski. Kuigi väikesed pakendisuurused võivad efektiivselt piirata kättesaadavust, ei ole see meede adekvaatne ravimite korral, mida peamiselt kasutatakse kroonilise valu raviks.

### **Järeldused kasulikkuse ja riski suhte kohta pärast taasläbivaatamise menetlust**

Pärast paratsetamooli MR-ravimvormide ja paratsetamooli/tramadooli kombinatsiooni MR-ravimvormide kogu teabe, eriti nende kasutamise tahtliku ja juhusliku üleannustamise riski teabe läbivaatamist oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et üleannustusega seotud maksatoksilisuse suur risk ning nende ravimite keerukas farmakokineetika profiil pärast üleannustamist, mis muudab paratsetamoolimürgistuse standardse raviprotokolliga ebaadekvaatseks, põhjustavad Euroopa Liidu tasemel tõsist riski rahvatervisele. Taasläbivaatamise ajal müügiloa hoidjate esitatud argumendid ja ekspertide seisukohad ei lahendanud komitee tõstatatud probleemi, et üleannustuse korral on täheldatud keerukat farmakokineetikat ja üleannustamise ravivõimalused on keerukad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee kinnitas oma seisukohta, et üleannustuse riskide ja ravi määramatuste paremaks iseloomustamiseks on piisava tugevusega mudeli saamiseks vaja suuremat valimit ning sellise mudeli väljatöötamine mõistliku aja jooksul ei ole võimalik.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee hindas taasläbivaatamise ajal kavandatavaid riskiminimeerimismeetmeid ja järeldas, et nende teostatavuses ja efektiivsuses esineb määramatusi, eriti seoses MR-ravimvormide üleannustuse muudetud raviprotokollidega kogu Euroopa Liidus ja seoses N-atsetüültsüsteiiniga liigselt kokkupuutuvate patsientide võimaliku kahjustamisega.

Ollakse arvamusel, et paratsetamooli MR-ravimvormide ja paratsetamooli/tramadooli MR-ravimvormide üleannustamisel esinevat rasket ja potentsiaalselt fataalset maksakahjustust ei ole võimalik piisavalt minimeerida ega selle tekkimisel lahendada efektiivsete riskiminimeerimismeetmetega. Nendel põhjustel ollakse arvamusel, et ravimi kasulikkus heakskiidetud näidustusel ei ületa nimetatud riski.

Arvestades kõike eespool nimetatut, sealhulgas teise ajutise eksperdirühmaga konsulteerimist, müügilubade hoidjate üksikasjalikes alustes esitatud argumente ja suulisi selgitusi, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et paratsetamooli või paratsetamooli/tramadooli sisaldavaid toimeaineid modifitseeritult vabastavate ravimvormide kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne, ning soovitas peatada nende ravimite müügiload.



## Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite kohta (vt I lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et paratsetamooli MR-ravimvormide efektiivsus ühe toimeainena või kombinatsioonis tramadooliga on dokumenteeritud representatiivsetes ägeda ja kroonilise valu mudelites ning paratsetamooli ja tramadooli kasulikkus on üldiselt hästi tõestatud. Komitee märkis, et MR-ravimvormide spetsiifilised kasulikud toimed on seotud ööpäevas võetavate tablettide arvu vähendamisega: ühe toimeainega ravimvormid ööpäevas 4 korralt 3 korralt ja kombineeritud ravimvormid ööpäevas 4 tabletilt 2 tableti võtmise lihtsustatud skeemile.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik esitatud andmed paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustamise, sealhulgas tahtliku ja juhusliku üleannustamise kohta. Need olid muu hulgas müügilubade hoidjate kirjalikud vastused ja suulised selgitused, kahe asjaomase müügiloa hoidja esitatud taasläbivaatamise alused ning ka mürgistuste, valuravi ja farmakokineetika ekspertidest koosneva kahe eksperdirühma nõuanded, avaldatud uuringud ja spontaansed teated üleannustuste kohta. Komitee arutas ka paratsetamooli üleannustuse üldist riskijuhtumit Euroopa Liidus ja kogu maailmas.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et paratsetamooli MR-ravimvormide väga varieeruv farmakokineetika profiil üleannustamisel ning määramatused seoses patsiendi võetud ravimikoguse ja ravimvormiga raskendavad paratsetamooli toksilisuse riski efektiivset minimeerimist.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis ka, et lisaks määramatusele, kuidas minimeerida paratsetamooli toksilisuse riski paratsetamooli ja tramadooli kombinatsioonravimi üleannustamisele järgneva pikaajalise vabanemise tõttu, tekitab lisaprobleeme ka tramadooli ohutusprofiil (nt kesknärvisüsteemi toimed, epilepsiaepisoodide ja neerupuudulikkuse suur risk).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kavandatavaid üleannustamise riskiminimeerimismeetmeid – selgitustööd, teavet ja kättesaadavuse piiramist – ning järeldas, et meetmed ei ole piisavad, et minimeerida tahtliku ja juhusliku üleannustamise riski vastuvõetava tasemeni. Peale selle ei peetud paratsetamooli või paratsetamooli ja tramadooli kombinatsiooni MR-ravimvormide üleannustamisele järgneva maksakahjustuse riski vähendamiseks pakutud riskiminimeerimismeetmeid piisavalt efektiivseteks ja usaldusväärseteks.
- Olemasolevate andmete, sealhulgas müügilubade hoidjate taasläbivaatamise faasis esitatud üksikasjalikke aluseid arvestades järeldas komitee, et pärast paratsetamooli MR-ravimvormide üleannustamist tekkiva raske maksakahjustuse riski ei ole võimalik adekvaatselt minimeerida nii, et nende ravimite kasulikkus valu ja palaviku ravis ületaks seda riski.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole enam positiivne, ning soovitas peatada nende ravimite müügiloa.

Müügiloa peatamise lõpetamiseks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee müügilubade hoidjatel esitada tõendeid paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimvormide tahtliku või

juhusliku üleannustamise järel tekkiva maksakahjustuse riski proportsionaalsete, teostatavate ja efektiivsete riskiminimeerimismeetmete kohta.

## **Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht**

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arutas dokumente, mille oma ravimi toetuseks esitas üks müügiloa hoidja (KRKA d.d., Novo mesto), ja järeldas, et see ei mõjutanud ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusi.

### ***Üldkokkuvõte***

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm oli seega arvamusel, et paratsetamooli modifitseeritud ja prolungeeritud vabastavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne.

Direktiivi nr 2001/83/EÜ artikli 116 alusel soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm peatada paratsetamooli modifitseeritud ja prolungeeritud vabastavate ravimite müügiload.

Paratsetamooli modifitseeritud ja prolungeeritud ravimite müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad müügilubade hoidjad esitama tõendeid proportsionaalsete, teostatavate ja efektiivsete meetmete kohta, millega ennetada üleannustamise riski ja minimeerida pärast paratsetamooli modifitseeritud vabastavate ravimvormide tahtlikku või juhuslikku üleannustamist tekkiva maksakahjustuse riski.