

## **Liite II**

### **Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Ruotsi aloitti 30. kesäkuuta 2016 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRACia) arvioimaan edellä mainittuihin valmisteisiin liittyviä huolenaiheita, jotka koskivat parasetamolia sisältävien, säädellysti vapauttavien valmisteiden tai depotvalmisteiden hyöty-riskisuhdetta, ja niiden vaikutuksia, ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö näiden valmisteiden myyntilupa (-luvat) säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa tai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan.

PRAC antoi 30. marraskuuta 2017 suosituksen, jonka CMDh käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Parasetamoli on yksi yleisimmin käytetyistä yhdisteistä maailmassa; sitä on käytetty kuume- tai kipulääkkeenä vuodesta 1955 alkaen. Parasetamolilla hoidetaan erityyppisiä kipuja, kuten päänsärkyä, migreeniä, kuukautiskipuja, kurkkukipua, luuston ja lihaksiston kipuja, hammaslääketieteellisten toimenpiteiden / hampaanpoiston jälkeistä kipua, hammaskipua sekä nivelrikkokipua. Lisäksi sitä käytetään kuumelääkkeenä. Sillä on vahvistettu olevan suotuisa hyöty-riskisuhde normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Parasetamolia sisältäviä, säädellysti vapauttavia valmisteita tai depotvalmisteita, joiden vaikutus on pidempi, on saatavana useissa EU:n jäsenvaltiossa. Näihin sisältyy valmisteita, joissa parasetamoli on ainoa vaikuttava aine (säädellysti vapauttavat tabletit, jotka sisältävät 500, 665 tai 1 000 mg parasetamolia, ja 500 mg parasetamolia sisältävät depottabletit). Lisäksi on saatavana depotyhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät 75 mg tramadolia ja 650 mg parasetamolia.

Säädellysti vapauttavien valmisteiden väitetyt erityishyödyt liittyvät siihen, että niillä voidaan vähentää päivittäin otettavien tablettien määrää (yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien valmisteiden päivittäiset ottokerrat vähenevät neljästä kolmeen, ja yhdistelmävalmisteiden annostus vähenee neljästä kahteen tablettiin), mutta ne eivät kuitenkaan ylitä maksatoksisuuden riskejä yliannostuksen yhteydessä.

Parasetamolien turvallisuuteen liittyvä pääasiallinen huolenaihe on suurten supratherapeuttisten annosten ottamisen jälkeinen maksatoksisuus, joka voi hoitamattomana johtaa kuolemaan. Parasetamoli on se lääkeaine, jonka aiheuttamasta myrkytyksestä on tehty eniten ilmoituksia Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja muutamissa muissa ETA-maissa (kuten Ruotsissa), ja se on yleisin lääkeaine, jota käytetään itsensä tahallisuudessa vahingoittamisessa. Jos potilas tuodaan yliannostuksen jälkeen ajoissa ensiapuun, käytettävissä on tehokas vastalääke N-asetyylikysteiniini (NAC). Useimmat maat ovat laatineet nomogrammiin perustuvia ohjeita, joiden avulla selvitetään, tulisiko potilasta hoitaa NAC:llä vai ei, sen perusteella, mikä on seerumin parasetamolipitoisuus sen mukaan, montako tuntia lääkkeiden ottamisen ja verikokeen välillä on kulunut. Useimmat maksatoksisuuteen liittyvät episodit johtuvat siitä, että potilas on tuotu sairaalaan vasta myöhemmin.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen säädellysti vapauttavista parasetamolitableteista on tehty 319 spontaania haittatapahtumailmoitusta yliannostuksesta. Näistä 319 tapauksesta lähes kaikki (98 prosenttia) on tehty Ruotsista (67 prosenttia) ja Australiasta (31 prosenttia). Suurin osa potilaista toipui tai heidän tilansa parani, ja kahdelle potilaalle oli tehtävä maksansiirto. Näistä 319 tapauksesta ilmoitettiin viisi kuolemaan johtanutta tapausta. Seitsemän tapauksen ilmoitettiin olevan tahattomia, eikä niistä yksikään ollut kuolemaan johtava.

Kansallisiin myrkytystietokeskuksiin tämän menettelyn aikana tehdyn kyselyn perusteella kolmeen yliannostustapaukseen (joista yksikään ei ollut kuolemaan johtava) on todettu liittyvän tramadolia ja

parasetamolia sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste. Myynnissä on vain Doreta SR -niminen valmiste. Diliban retard -valmistetta ei ole vielä saatettu EU:n markkinoille.

Ruotsin myrkytystietokeskuksen julkaisemissa tiedoissa kuvattiin 53 potilaan joukko, josta ilmoitettiin 665 mg:n säädellysti vapauttavaan parasetamolivalmisteeseen liittyvästä yliannostuksesta (vaihteluväli 10–166 g). Niiden potilaiden farmakokineettisissä profiileissa, joiden myrkytys johtuu säädellysti vapauttavista valmisteista, on havaittu erittäin suurta vaihtelua. Myrkytyspotilaissa sekä imeytymisen kesto että puoliintumisaika olivat pidentyneet, ja seurauksena oli toisinaan myös kaksihuippuisuutta. Tapauksista 19 prosentissa todettiin, että vakiohoitonomogrammin käyrät yhdistyivät myöhään. Yhdellätoista potilaalla (21 prosentilla) seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALAT) arvo oli viitearvoa suurempi (ALAT >50 IU/l) 24 tunnin kohdalla tai myöhemmin. Näistä potilaista kuudelle kehittyi maksatoksisuus (ALAT >1 000 IU/l). Niistä yhdestätoista potilaasta, joiden ALAT-arvo oli viiteväliä suurempi, seitsemää hoidettiin NAC:llä kahdeksan tunnin kuluessa lääkkeiden ottamisesta, ja näistä potilaista kolmelle kehittyi maksatoksisuus. PRAC katsoi, että vakioparasetamolivalmisteiden yliannostusten hoitosuositukset, myös nomogrammin käyttö, ovat epäasianmukaiset silloin, kun potilas on ottanut myrkyllisiä annoksia säädellysti vapauttavia valmisteita. Annos onkin tärkeä tekijä, kun tulkitaan parasetamoliin liittyviä myrkytystietoja. Tiedeyhteisö on yhtä mieltä siitä, että erittäin suurten yliannostusten hoitaminen on hyvin haasteellista. Näiden säädellysti vapauttavien valmisteiden luontaiset farmakokineettiset ominaisuudet (kun osa parasetamolipitoisuudesta vapautuu välittömästi ja (suurempi) osa myöhemmin) eroavat välittömästi vapauttavien valmisteiden ominaisuuksista. Tämän vuoksi myös farmakokineettiset profiilit ovat yliannostusten yhteydessä erilaiset. Tätä tukevat saatavilla olevat tiedot sekä julkaistut tapausselostukset. Tähän sisältyvät odottamattomasti pidentynyt altistuminen parasetamolille ja kaksihuippuisuus. Tätä ennustamattomuutta ei voitu lieventää tarpeeksi myyntiluvan haltijan (GSK Consumer Healthcare) esittämällä mallintamis- ja simulointitoimilla. Lisäksi riskitekijöiden, kuten muun samanaikaisen lääkityksen tai perussairauksien, vaikutusta farmakokineettiseen profiiliin (etenkään kaksihuippuisuuden viivästyneeseen muodostumiseen) ei ymmärretä tarpeeksi, jotta voitaisiin määrittää riskialtis potilasväestö ja hoitaa paremmin yliannostustapaukset, joihin liittyy säädellysti vapauttavia parasetamolivalmisteita.

Tämän menettelyn aikana pidettiin ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous, johon osallistui myrkytysten hoidon tieteellisiä ja kliinisiä asiantuntijoita. Asiantuntijat olivat samaa mieltä kuin PRAC säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden aiheuttaman myrkytyksen arviointiin ja hoitoon liittyvistä komplikaatioista ja niihin liittyvästä vakavien haittojen mahdollisuudesta, ja siitä, että tämä johtuu säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden vapauttamisprofiilin ennakoimattomuudesta, farmakokineettisestä profiilista ja vaikeuksista määrittää ja toteuttaa optimaalinen hoito-ohjelma, mikä osaltaan aiheuttaa vielä lisäkomplikaatioita. Lisäksi asiantuntijat totesivat, että välittömästi vapauttavista parasetamolivalmisteista ja säädellysti vapauttavista parasetamolivalmisteista tai koostumukseltaan tuntemattomista valmisteista johtuvan yliannostuksen hoitoon tarvittaisiin erilliset hoito-ohjelmat ja että nykyiset nomogrammit sopivat käytettäväksi vain välittömästi vapauttavien parasetamolivalmisteiden yhteydessä.

Vain parasetamolia vaikuttavana aineena sisältäviin säädellysti vapauttaviin valmisteisiin liittyvien huolenaiheiden lisäksi asiantuntijat totesivat, että parasetamolia ja tramadolia sisältävien yhdistelmävalmisteiden yliannostuksen hoito aiheuttaa lisähuolenaiheita. Tämä johtuu tramadolin turvallisuusprofiilista (kouristukset, oksentelu), joka ryhmän näkemyksen mukaan erittäin todennäköisesti aiheuttaa lisähaasteita hoidettaessa parasetamolia ja tramadolia sisältävästä yhdistelmädepotvalmisteesta johtuvaa yliannostusta.

Menettelyn aikana kaikki myyntiluvan haltijat ovat suositelleet osana riskinminimointistrategiaa, että ensiavusta on myrkytyksen yhteydessä otettava välittömästi yhteyttä kansallisiin myrkytystietokeskuksiin. On kuitenkin epäselvää, onko tämä suositus toteutettavissa ja johtaako se

tehokkaaseen riskinminimointiin kaikkialla EU:ssa, koska myrkytystietokeskukset toimivat EU:n jäsenvaltioissa eri tavoin. Lisäksi kaikki myyntiluvan haltijat ehdottivat, että tehdään markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS), jonka avulla voidaan kerätä tarkempia tietoja parasetamoliin liittyvistä yliannostustapauksista ja optimoida yliannostuksen arviointi ja hoito. Toteutettavuuteen ja tehokkuuteen liittyvistä huolenaiheista riippumatta PRAC katsoi myös, etteivät näiden toimien puutteet olisi oikeasuhteisia, kun otetaan huomioon näiden lääkevalmisteiden vähäinen hyöty.

Säädellysti vapauttavan, parasetamolia sisältävän valmisteen yliannostuksen farmakokineettisen profiilin suuri vaihtelevuus sekä aina vallitseva epä tietoisuus siitä, mitä parasetamolivalmistetta (välittömästi vapautuvaa vai säädellysti vapauttavaa) potilas on ottanut ja minkä verran, aiheuttavat vakavan turvallisuuteen liittyvän huolenaiheen parasetamoliyliannostuksia hoidettaessa. Yksittäiselle potilaalle, joka on ottanut yliannostuksen säädellysti vapauttavaa valmistetta, tämä tarkoittaa pidempää ja monimutkaisempaa hoitojaksoa terveydenhoitopalvelujen piirissä, ja myös epävarmuutta siitä, voidaanko asianmukaista hoitoa antaa. PRAC ei pidä tätä epävarmuutta hyväksyttävänä, kun otetaan huomioon, miten vakavaa parasetamolien yliannostukseen liittyvä maksatoksisuus on. Systemaattiseen NAC-hoitoon perustuva hoito-ohjelma johtaisi myös siihen, että monia potilaita hoidettaisiin tarpeettomasti tai että heitä ylihoitettaisiin NAC:llä, mikä ei ole oikeasuhteista eikä hyväksyttävää, kun otetaan huomioon NAC-hoitoon liittyvät ihoon kohdistuvat haittavaikutukset, kuten ihottuma, kutina ja punoitus, sekä maha-suolikanavan haittavaikutukset, kuten pahoinvointi ja oksentelu. Kaikki nämä epäselvyydet sekä parasetamoliyliannostuksen ottaneille potilaille määritetyt haitat ovat omiaan kyseenalaistamaan vakavasti myyntiluvan haltijoiden ehdottamien suositusten toteutettavuuden ja luotettavuuden.

PRAC katsoi, että parasetamolimyrrykyksen vakiohoito (nomogrammin käyttö mukaan luettuna), joka on toiminut hyvin välittömästi vapauttavien valmisteiden aiheuttamiin yliannostuksiin liittyvän maksatoksisuuden ehkäisemisessä, on epäasianmukainen säädellysti vapauttavan parasetamolivalmisteen aiheuttaman yliannostuksen hoidossa. Vaikka todettiin, että parasetamolipitoisuuden ja maksaentsyymiarvojen määrittäminen toistuvasti ja potilaskohtaisesti toteutetuilla plasmanäytteillä sekä potilaskohtaisesti suunniteltu NAC:n anto voivat riittää välttämään vakavan maksavaurion, jos potilas tuodaan ensiapuun ajoissa, tällä hetkellä ei kuitenkaan voida määrittää tehokasta ja oikeasuhteista yliannostuksen hoito-ohjelmaa tällaiseen yliannostukseen, koska näyttöä ei ole.

Lisäksi kaikkia EU:n jäsenvaltioita koskevien tehokkaiden toimien määrittämisen ja täytäntöönpanon toteutettavuus on kyseenalaista, koska kahden hoito-ohjelman hallinta on monimutkaista ja potilas tarvitsee tiivistä seurantaa (tavallista tiheämpi näyttö). Monimutkaisuutta lisää vielä epä tietoisuus potilaan ottamasta valmisteesta, mikä on potilaalle haitallista, koska on olemassa riski käyttää tehotonta hoitoa ja koska NAC:n tarpeettomaan antoon sisältyy myös turvallisuuteen liittyvä huolenaihe.

Yliannostuksen tarkistetun hoito-ohjelman toteutettavuudesta huolimatta PRAC ei pidä hyväksyttävänä, että potilaat altistetaan tarkistetulle hoito-ohjelmalle ilman riittävää näyttöä sen tehosta. Tältä osin myyntiluvan haltijoiden ehdotusta hankkia lisää kokemusta ehdotuksen mukaisesta tarkistetusta hoito-ohjelmasta markkinoille tulon jälkeisen turvallisuustutkimuksen avulla ei hyväksytty.

Kaikki myyntiluvan haltijat ehdottivat lisätoimia, joilla pienennettäisiin säädellysti vapauttavan valmisteen yliannostukseen liittyviä riskejä entisestään. Näitä toimia ovat esimerkiksi pakkauselosteen päivittäminen, viestintä terveydenhuollon ammattilaisille sekä pullopakkauksen ja läpipainopakkausten suurten pakkauskokojen saatavuuden rajoittaminen potilaille. PRAC katsoi, nämä riskin pienentämistoimet, joilla oli määrä pienentää säädellysti vapauttavan parasetamolivalmisteen tai parasetamolia ja tramadolia sisältävän yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta johtuvaa maksavaurion

riskiä, eivät olleet tarpeeksi tehokkaita ja luotettavia. Erityisesti tämä koskee tahallista yliannostusta. Valmiste on jo reseptivalmiste muissa asianomaisissa EU:n jäsenvaltioissa paitsi Portugalissa, joten tämän toimen vaikutus rajoittuisi vain Portugaliin, eikä se siis pienentäisi riskiä entisestään EU:n muissa jäsenvaltiossa. Vaikka pakkauskoon rajoittamisella toki olisi jonkin verran vaikutusta, se ei kuitenkaan rajoittaisi näiden lääkevalmisteiden saatavuutta riittävästi, eikä se todennäköisesti ehkäisisi yliannostusta, etenkin tahallista. Toimia, joilla oli tarkoitus tehostaa tiedottamista yliannostuksen riskistä (perehdytysmateriaali, valmistetiedot, pakkausmerkinnät, terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje), ei pidetty tehokkaina (etenkin tahallisten) yliannostustapausten ehkäisemisessä, koska sekä potilaille että terveydenhuollon ammattilaisille annetaan jo nyt hyvin paljon tietoa.

Parasetamolia sisältävien, säädellysti vapauttavien lääkevalmisteiden yliannostuksen kompleksinen farmakokineettinen profiili, parasetamolimyrkytyksen vakiohoito-ohjelman epäasianmukaisuus näiden valmisteiden yhteydessä sekä parasetamoliyliannostukseen liittyvän maksatoksisuuden vakava riski aiheuttavat vakavan kansanterveydellisen riskin unionin tasolla.

Se, ettei ole tehokkaita toimia, joilla voitaisiin ehkäistä yliannostustapauksia riittävästi, ja säädellysti vapauttavien valmisteiden yliannostusten tarkistettujen hoito-ohjelmien toteutettavuuteen ja tehokkuuteen liittyvät epäselvyydet sekä niistä potilaille mahdollisesti koituvat haitat ovat vakavia huolenaiheita. Tätä turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta, joka koskee säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden yliannostuksesta johtuvaa mahdollisesti kuolemaan johtavaa maksavauriota, ei katsota voitavan minimoida riittävästi tehokkailla riskinminimointitoimilla, jotka on tarkoitettu tämän riskin ehkäisemiseen ja sen hallitsemiseen, jos riski toteutuu. PRAC ei pidä myyntiluvan haltijoiden ehdottamia riskinminimointitoimia toteuttamiskelpoisina, tehokkaina ja oikeasuhteisina. Edellä esitetyn perusteella näiden valmisteiden hyödyt hyväksytyjen käyttöaiheiden hoidossa eivät ylitä määritettyä turvallisuuteen liittyvää huolenaihetta.

Näin ollen PRAC katsoo, että säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa.

## **Uudelleenarviointimenettely**

PRACin syyskuussa 2017 antaman suosituksen jälkeen kaksi myyntiluvan haltijaa (GSKCH ja KRKA d.d., Novo mesto) pyysivät suosituksen uudelleenarviointia ja toimittivat yksityiskohtaiset perusteet uudelleenarvioinnille. Toinen asiantuntijaryhmän kokous kutsuttiin koolle.

### **PRAC:n pohdinta uudelleenarvioinnin yksityiskohtaisista perusteista**

#### **A. Säädellysti vapauttavat parasetamolitabletit**

Arvioituaan myyntiluvan haltijan toimittamat yksityiskohtaiset perusteet PRAC vahvisti aiemman kantansa, jonka mukaan näyttö yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävän säädellysti vapauttavan parasetamolivalmisteen kliinisestä hyödystä on hyvin heikkoa. Näyttö tehosta akuutin kivun hoidossa on vankempaa, mutta säädellysti vapauttavan valmisteen kliininen tarve on vähemmän tärkeä seikka, eivätkä lääkevalmisteen väitetyt hyödyt ole merkittäviä tässä kliinisessä ympäristössä. Käytettävissä olevien tietojen perusteella PRAC ei voinut määrittää hyväksytyille käyttöaiheille sellaista merkittävää kliinistä hyötyä, joka koskisi vain säädellysti vapauttavaa valmistetta.

PRAC käsitteli saatavilla olevat kliiniset tutkimukset uudelleenarvioinnin aikana myyntiluvan haltijan toimittamien perusteiden kannalta. PRAC otti huomioon olemassa olevien tutkimusten rajoitukset, koska niitä ei ollut suunniteltu vertailemaan annoksen vs. valmisteen vaikutusta ennakoimattomaan farmakokinetiikkaan tai hoitotulokseen. Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että potilaat, joilla katsotaan olevan suuri maksatoksisuuden riski, ovat ne, joilla parasetamolipitoisuus on aluksi suuri. Ehdottomasti suurin osa säädellysti vapauttavasta parasetamolivalmisteesta ilmoitetuista vakavista

tapauksista liittyi yliannostuksiin, joissa parasetamolien määrä oli yli 30 g (Marksin ja muiden (2017) mukaan tätä pidetään erittäin suurena yliannostuksena). Chiewin ja muiden tutkimuksesta (2017) saadut tiedot osoittavat, että maksatoksisuus lievenee, kun potilaille annetaan joko aktiivihillettä tai tavallista suurempi annos NAC:tä. Kirjoittajien mukaan NAC-annoksen kohtalaisesta suurentamisesta aiheutuu vähäinen riski niille potilaille, joiden veren parasetamolipitoisuus on suuri.

Rumack-Matthewin nomogrammi kehitettiin sellaista kertayliannostusta varten, kun lääkkeen ottamisen tarkka aika tiedetään, eikä sen avulla voida arvioida tarkasti toistuviin yliannostuksiin tai depotvalmisteiden akuuttiin yliannostukseen liittyvää riskiä tai kun lääkkeen ottamisaikaa ei tiedetä tai kun potilas tulee hoitoon yli 24 tunnin kuluttua. Viivästynyttä imeytymistä tai kaksihuippuisuutta, joita on havaittu esiintyvän sekä välittömästi vapauttavan että säädellysti vapauttavan parasetamolivalmisteiden yhteydessä sen mukaan, miten suuri annos on otettu, on kuvattu ajantasaisten tietojen mukaisesti. Rumack-Matthewin nomogrammin puutteet on jo määritetty ja niiden perusteella on laadittu erilaiset hoito-ohjelmat sellaisia tapauksia varten, kun samaan aikaan on otettu myös muita valmisteita (etenkin suoliston liikkuvuuteen vaikuttavia) tai kun potilailta ei voida saada tietoja (esimerkiksi kun lääkkeen ottamisaikaa ei tiedetä).

Lisäksi on arvioitu julkaisuja, joissa kuvataan säädellysti vapauttavaan parasetamolivalmisteeseen liittyviä yliannostustapauksia Australiassa (esimerkiksi Graudins ja muut, 2010, 2014), koska niistä saadaan kokemuksia NAC-hoito-ohjelmasta ja tukevaa tietoa parasetamolien farmakokinetiikasta säädellysti vapauttavaan valmisteeseen liittyvien yliannostustapauksien yhteydessä.

PRAC totesi, että tarkempi riskinluonnehdinta on tarpeen (annoksen, pitoisuuksien ja myrkyllisyyden välinen suhde), ja lisäksi on hankittava lisää tietoa niiden potilaiden hoitoon liittyvistä epäselvyyksistä, jotka ovat ottaneet yliannostuksen säädellysti vapauttavia parasetamolivalmisteita (ts. asianmukainen raja-arvo, jolloin aletaan antaa NAC:tä, NAC-hoidon annos ja kesto, ja lisäksi on määritettävä optimaalinen parasetamolipitoisuus). Tältä osin toisen asiantuntijakokouksen näkemys oli se, että myyntiluvan haltijan ehdottama nykyinen malli ei ollut riittävä otoksen pienuuden ja muiden metodologisten haasteiden vuoksi. Säädellysti vapauttaviin parasetamolivalmisteisiin liittyviä yliannostuksia koskevien epäselvyyksien ratkaisemiseksi tarvitaan mekanistinen malli, jossa otetaan huomioon muita oleellisia parametreja (esimerkiksi parasetamolien liukoisuus, myrkyllisen metaboliitin (NAPQI) ja vastalääkkeenä annetun NAC:n kinetiikka). Näin ollen PRAC katsoo, että jotta otos olisi riittävän suuri, jotta mallissa olisi riittävästi todistusvoimaa nykyisten epäselvyyksien hälventämiseksi, tällaista mekanistista mallia ei voida kehittää kohtuullisessa ajassa, ja potilaat altistuisivat silti säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden yliannostuksen riskille.

Tiedetään, ettei yliannostusten määrä ole sama kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, mihin vaikuttavat eri tekijät (esimerkiksi lakisäätöiden status, kipulääkkeiden käyttötavat). Myös yliannostuksen hoito-ohjeet vaihtelevat jäsenvaltioissa terveydenhuoltojärjestelmien mukaan. Käytettävissä olevien tietojen mukaan vaikuttaa selvästi siltä, ettei NAC-hoitoa tule lopettaa, ennen kuin parasetamolipitoisuus on määritetty lisäkokeilla ja ALAT-arvo on määritetty. Niissä tapauksissa, joissa otetun annoksen suuruutta tai lääkkeen ottamisen ajankohtaa ei tiedetä tai joissa on otettu eri lääkkeitä, NAC-hoito aloitetaan yleensä nopeasti.

Kirjallisuudessa on vain muutamia tutkimuksia, joissa on tutkittu, noudatetaanko hoito-ohjeita, ja nämä tutkimukset on tehty enimmäkseen välittömästi vapauttavista valmisteista ja pääasiassa Australiassa. Carrollin ja muiden tutkimus (2015), jossa tutkittiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa sovellettavien yliannostuksen hoito-ohjeiden muutoksen vaikutusta, kuitenkin osoitti, että tiettyä määrää potilaista jo hoidetaan tapauskohtaisesti riippumatta Yhdistyneen kuningaskunnan nykyisistä hoito-ohjeista.

Uudelleenarvioinnin aikana tehtiin vertailu, jossa verrattiin tarkistetun hoito-ohjelman tehokkuutta vakiohoito-ohjelmaan, jota on käytetty välittömästi vapauttavien parasetamolivalmisteiden

yliannostuksen hoidossa parasetamoliin liittyvän maksatoksisuuden ehkäisemiseksi. Ad hoc -asiantuntijaryhmän toisessa kokouksessa keskusteltiin muokatun mallin tai säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden yliannostuksen uusien hoito-ohjeiden tehon mittaamisesta, mutta otoskokoa (100 potilasta) pidettiin kuitenkin liian pienenä. PRAC yhtyi ad hoc -asiantuntijaryhmän näkemyksiin.

Vaikka yliannostuksen nykyisiä hoito-ohjeita voidaan toki muuttaa, PRAC katsoi, että yleisen hoito-ohjelman laatiminen johtaisi tiettyjen potilaiden liika-altistumiseen NAC:lle ja sen käyttöön liittyville riskeille (esimeriksi yliherkkyys ja anafylaktinen sokki).

Riskinminimointistrategiansa osana myyntiluvan haltijat ovat suositelleet, että myrkytystapauksessa ensiavusta on otettava viipymättä yhteyttä kansallisiin myrkytystietokeskuksiin. Tämän suosituksen toteutettavuus on kuitenkin kyseenalaista, ja PRAC katsoi, ettei se johtaisi tehokkaaseen riskinminimointiin kaikkialla EU:ssa, koska myrkytystietokeskukset toimivat EU:n jäsenvaltioissa eri tavoin.

Lisäksi myyntiluvan haltijat ehdottivat, että tehdään markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS), jonka avulla kerätään tarkempia tietoja säädellysti vapauttaviin parasetamolivalmisteisiin liittyvistä yliannostustapauksista ja optimoidaan yliannostuksen hoito.

PRAC katsoi, että edellä mainittujen ehdotusten toteutettavuus ja tehokkuus ovat kyseenalaisia, eikä niillä voitaisi tehokkaasti käsitellä tahallista tai tahattomasta yliannostuksesta johtuvaa maksatoksisuuden riskiä. PRAC arvioi muut uudelleenarviointimenettelyn aikana ehdotetut riskinminimointitoimet (kuten koulutukset, pakkaustyyppiä ja -kokoa koskevat rajoitukset, perehdytysmateriaalit ja suora viestintä terveydenhuollon ammattilaisille) mutta totesi, etteivät ne ole riittäviä tai asianmukaisia, jotta tahallisen ja tahattoman yliannostuksen ja siitä johtuvan maksatoksisuuden riski voitaisiin minimoida asianmukaisesti.

## **B. Tramadolia ja parasetamolia sisältävät depottabletit**

Myyntiluvan haltija toimitti kirjallisuuskatsauksen perustellakseen tramadolia ja parasetamolia sisältävän säädellysti vapauttavan yhdistelmävalmisteiden kliinistä hyötyä kivun hoidossa. Tramadolia ja parasetamolia sisältävät säädellysti vapauttava tabletit on tarkoitettu keskivaikeiden ja vaikeiden kiputilojen hoitoon. Kirjallisuuskatsauksessa oli kaksi merkityksellistä julkaisua: Lasko ja muut (2012) tutkivat säädellysti vapauttavan tramadoli-parasetamolivalmisteiden tehoa akuutin alaselkävivun hoidossa, ja Lee ja muut (2013) kroonisen alaselkävivun hoidossa. PRAC myöntää, että säädellysti vapauttava valmiste voi hoitaa kipua asianmukaisesti ja että lääkkeen harvemmat ottokerrat pienentävät lääkitysvirheiden mahdollisuutta ja parantavat potilaiden hoitomyöntyvyyttä. Näihin valmisteisiin liittyvän riskin osalta PRAC ei kuitenkaan voinut määrittää sellaista käyttöaihetta, jossa kliininen hyöty olisi merkittävä ja joka liittyisi vain tramadolia ja parasetamolia sisältävään säädellysti vapauttavaan valmisteeseen.

Uudelleenarvioinnin aikana pidetyn ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksessa asiantuntijat totesivat, että ainoat potilasryhmät, joille saattaa olla hyötyä tramadolia ja parasetamolia sisältävästä säädellysti vapauttavasta valmisteesta, ovat ne, joilla on kroonista kipua ja siitä johtuvia unihäiriöitä. Toisaalta asiantuntijat katsoivat myös, että tästä kliinisestä hoitotilanteesta on liian vähän näyttöä, joka tukisi säädellysti vapauttavan tramadoli-parasetamolivalmisteiden mahdollista lisähyötyä muihin hoitoihin nähden tässä potilasryhmässä tai muissa potilasryhmissä. PRAC yhtyi asiantuntijoiden näkemyksiin.

Koska sairauksien vakavuudessa on eroja, myös itsetuhoisuuden riskissä on mahdollisesti eroja näissä kahdessa potilasryhmässä, jotka käyttävät tätä kiinteäannoksista yhdistelmää, joka sisältää myös tramadolia, verrattuna yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävään säädellysti vapauttavaan parasetamolivalmisteeseen. Lisäksi on otettava huomioon, että voi olla myös tramadolinväärinkäyttäjien alaryhmä, jonka itsetuhoisuuden riski on taas erilainen. On myös muistettava, että

opioidikomponentin vuoksi myös tahattoman yliannostuksen riski on olemassa. Kokouksessa todettiin myös, että Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA on todennut, että parasetamolin ja opioidien yhdistelmän määräämiseen liittyy vaaroja, ja siksi se määritti tammikuussa 2014 kiinteän parasetamolimäärän, joka on hyväksytty yhtä yhdistelmävalmisteen annosyksikköä kohti.

Myyntiluvan haltija viittasi siihen, että kiinteäannoksisesta yhdistelmävalmisteesta on tehty vain vähän yliannostusilmoituksia. Tätä on kuitenkin tarkasteltava suhteessa vähäiseen altistumiseen.

Lisäksi PRAC vahvisti, että kohderyhmän ja kliinisten hoitotilanteiden eroista huolimatta säädellysti vapauttava kiinteäannoksinen tramadolin ja parasetamolin yhdistelmävalmiste voi johtaa parasetamolin maksatoksisuusriskin ja tramadolin myrkyllisyysriskin (kuten keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset, suuri kouristusriski ja munuaisten vajaatoiminta) kannalta vakaviin yliannostuksiin. Tällaisten yliannostusten kulkua on tavallistakin vaikeampi ennustaa, ja tramadolikomponentin vuoksi myös niiden hoito on monimutkaisempaa kuin pelkästään parasetamolia sisältävän säädellysti vapauttavan valmisteen yliannostuksen hoito.

PRAC yhtyi uudelleenarviointimenettelyn aikana pidetyn ad hoc -asiantuntijaryhmän kokouksen päätelmään, jossa asiantuntijat katsoivat, ettei sellaista farmakokineettistä mallia, joka on kehitetty pelkästään parasetamolia vaikuttavana aineena sisältävälle valmisteelle, voida ekstrapoloida parasetamolia ja tramadolia sisältävään yhdistelmävalmisteeseen. Asianmukaisiin tietoihin perustuva erillinen malli yhdistelmävalmisteelle olisi tarpeen, jotta yhdistelmävalmisteen yliannostuksen hoitoon liittyviä epäselvyyksiä voitaisiin hälventää.

PRAC arvioi myös muut myyntiluvan haltijan ehdottamat riskinminimointitoimet, joilla on määrä hallita yhdistelmävalmisteen yliannostukseen liittyvää riskiä. Näitä toimia olivat esimerkiksi valmistetietojen päivittäminen lisäämällä niihin riskialttiita potilaita ja muiden parasetamolia sisältävien valmisteiden samanaikaista käyttöä koskevat tiukemmat varoitukset, terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje sekä tietyntyyppisten pakkausten (ts. pullojen) saatavuuden rajoittaminen ja saatavilla olevan pakkauskoon rajoittaminen (48 tablettiin). Vaikka alle 12-vuotiaita lapsia koskevista yliannostustapauksista ei ole ilmoitettu, PRAC totesi, että Doreta SR -valmisteen tahattoman yliannostuksen riski on tässä potilasryhmässä minimaalinen esimerkiksi sen vuoksi, että käyttö on rajattu lapsiin ja että lääkepakkaus on lapsiturvallinen. Ehdotettuja toimia pidettiin kaiken kaikkiaan joko riittämättöminä tai epäasianmukaisina, jotta niillä voitaisiin minimoida tahallisen ja tahattoman yliannostuksen riskiä riittävästi. Vaikka pieni pakkauskoko olisi voinut olla tehokas toimi saatavuuden rajoittamiseksi, se ei olisi kuitenkaan asianmukaista tällaisille lääkevalmisteille, joita käytetään pääasiassa kroonisen kivun hoidossa.

## **Päätelmät hyöty-riskisuhteesta uudelleenkäsittelymenettelyn jälkeen**

Kaikkien säädellysti vapauttavia parasetamolivalmisteita ja parasetamoli-tramadoliyhdistelmävalmisteita koskevien toimitettujen tietojen (ja etenkin niiden käyttöön liittyvän tahallisten ja tahattomien yliannostusten riskin) arvioinnin perusteella PRAC katsoi, että yliannostuksiin liittyvän maksatoksisuuden vakava riski ja näiden valmisteiden monimutkainen farmakokineettinen profiili yliannostuksen jälkeen aiheuttavat sen, että parasetamolimyrykytyksen vakiohoito-ohjelma on epäasianmukainen, ja tämä kaikki aiheuttaa unionin tasolla vakavan kansanterveydellisen riskin. Myyntiluvan haltijoiden esittämät argumentit ja asiantuntijoiden ilmaisemat näkemykset uudelleenarvioinnin aikana eivät lievittäneet PRACin huolenaiheita yliannostuksen yhteydessä havaitusta monimutkaisesta farmakokinetiikasta ja yliannostuksen hoitovaihtoehtoista.

PRAC vahvisti kantansa olevan edelleen tämä: jotta voidaan luonnehtia paremmin riskejä ja hälventää yliannostusten hoitoon liittyviä epäselvyyksiä, tarvitaan suurempi otoskoko, jotta mallilla olisi riittävästi todistusvoimaa, ja ettei tällaista mekanistista mallia voida kehittää kohtuullisessa ajassa.



PRAC arvioi ehdotetut riskinminimointitoimet uudelleenarviointimenettelyn aikana ja katsoi, että niiden toteutettavuuteen ja tehokkuuteen liittyy epäselvyyksiä, jotka koskevat etenkin säädellysti vapauttavien valmisteiden yliannostusten tarkistettuja hoito-ohjelmia EU:ssa ja mahdollisia haittoja potilaille, jotka altistuisivat NAC:lle tarpeettomasti liikaa.

Säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden sekä parasetamolin ja tramadolin yhdistelmävalmisteiden yliannostuksesta johtuvaa mahdollisesti kuolemaan johtavaa maksavauriota ei katsota voitavan minimoida riittävästi tehokkailla riskinminimointitoimilla, jotka on tarkoitettu tämän riskin ehkäisemiseen ja hallitsemiseen, jos se toteutuu. Edellä esitetyn perusteella on todettava, etteivät näiden valmisteiden hyödyt hyväksytyissä käyttöaiheissa ylitä tätä riskiä.

Näin ollen PRAC katsoi kaiken edellä esitetyn, ad hoc -asiantuntijaryhmän toiseen kokoukseen perustuvan kuulemisen sekä myyntiluvan haltijoiden yksityiskohtaisissa perusteluissa ja suullisessa selvityksissä esittämän argumentaation perusteella, että säädellysti vapauttavien, parasetamolia sekä parasetamolia ja tramadolia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuisa, ja suositteli, että näiden valmisteiden myyntiluvat olisi peruutettava.

## PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC aloitti parasetamolia sisältäviä, säädellysti vapauttavia lääkevalmisteita (ks. liite I) koskevan menettelyn direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.
- PRAC totesi, että säädellysti vapauttavan valmisteen, joka sisältää joko parasetamolia ainoana vaikuttavana aineena tai parasetamolin ja tramadolin yhdistelmää, teho on osoitettu edustavissa akuuttia ja kroonista kipua koskevissa malleissa ja että parasetamolin ja tramadolin hyödyt on tunnetaan hyvin. PRAC totesi, että säädellysti vapauttavien valmisteiden väitetyt erityishyödyt liittyvät siihen, että niillä voidaan vähentää päivittäin otettavien tablettien määrää (yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien valmisteiden päivittäiset ottokerrat vähenevät neljästä kolmeen, ja yhdistelmävalmisteiden annostus vähenee neljästä kahteen tablettiin).
- PRAC arvioi kaikki käytettävissä olevat tiedot, jotka oli toimitettu säädellysti vapauttavien, parasetamolia sisältävien valmisteiden yliannostuksista (sekä tahallisista että tahattomista yliannostuksista). Tähän sisältyivät myös myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti ja suullisissa selvityksissä antamat vastaukset, kahden asianomaisen myyntiluvan haltijan toimittamat uudelleenarviointiperusteet, kahden asiantuntijaryhmän antamat neuvot myrkytysten hoidosta, kivunhoidosta ja farmakokinetiikasta sekä julkaistut tutkimukset ja spontaanit ilmoitukset yliannostuksista. PRAC arvioi myös parasetamolin yliannostuksiin liittyvää yleistä riskinhallintaa sekä EU:ssa että muualla maailmassa.
- PRAC katsoi, että säädellysti vapauttavien parasetamolivalmisteiden yliannostuksiin liittyvän farmakokineettisen profiilin suuri vaihtelevuus sekä potilaan ottaman valmisteiden määrään ja koostumukseen liittyvät epäselvyydet lisäävät parasetamolimyrrykyllisyyden riskin tehokkaan minimoinnin haasteellisuutta.
- Lisäksi PRAC totesi, että parasetamolimyrrykyllisyyden riskin minimointiin liittyvien epäselvyyksien ohella myös tramadolin turvallisuusprofiiliin katsottiin lisäävän myrrykyllisyyttä koskevien riskien (ts. keskushermostoon kohdistuvat vaikutukset sekä kouristusten ja munuaisten vajaatoiminnan suuri riski) minimoinnin haasteita parasetamolia ja tramadolia sisältävän yhdistelmädepotvalmisteiden yliannostuksen yhteydessä.
- PRAC arvioi myös ehdotetut riskinminimointitoimet (koulutus ja viestintä sekä saatavuuden rajoittaminen), joilla oli määrä pienentää yliannostuksen riskiä, ja totesi, etteivät nämä toimet ole riittävät, jotta tahallisten ja tahattomien yliannostusten riski voitaisiin minimoida hyväksyttävälle tasolle. Lisäksi näitä riskinpienentämistoimia, joilla oli määrä pienentää säädellysti vapauttavan parasetamolivalmisteiden tai parasetamolia ja tramadolia sisältävän yhdistelmävalmisteiden yliannostuksesta johtuvaa maksavaurion riskiä, ei pidetty tarpeeksi tehokkaina ja luotettavina.
- Käytettävissä olevien tietojen sekä myyntiluvan haltijoiden uudelleenarviointimenettelyyn toimittamien yksityiskohtaisten perusteiden nojalla komitea katsoi, että säädellysti vapauttavien parasetamolia sisältävien valmisteiden yliannostukseen liittyvää vakavan maksavaurion riskiä ei voida minimoida asianmukaisesti, eivätkä näiden valmisteiden hyödyt kivun ja kuumeen hoidossa ylitä tätä riskiä.

Näin ollen PRAC päätti edellä esitetyn perusteella, että säädellysti vapauttavien, parasetamolia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole enää suotuista, ja suositteli, että näiden valmisteiden myyntiluvat olisi peruutettava.

Jotta peruutus voitaisiin kumota, PRAC suositteli, että myyntiluvan haltijat toimittavat näyttöä oikeasuhteisista, toteuttamiskelpoisista ja tehokkaista toimista, joilla voidaan minimoida säädellysti vapauttavien, parasetamolia sisältävien valmisteiden tahallisiin tai tahattomiin yliannostuksiin liittyvä maksavaurion riski.

## **CMDh:n kanta**

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

CMDh arvioi yhden myyntiluvan haltijan (KRKA d.d., Novo mesto) valmisteensa tueksi toimittamat tiedot ja totesi, etteivät ne vaikuta PRACin päätelmiin.

### ***Päätelmät***

Tämän perusteella CMDh katsoo, ettei parasetamolia sisältävien säädellysti vapauttavien valmisteiden ja depotvalmisteiden hyöty-riskisuhde ole suotuisa.

Näin ollen CMDh suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että parasetamolia sisältävien säädellysti vapauttavien valmisteiden ja depotvalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

Jotta parasetamolia sisältävien säädellysti vapauttavien valmisteiden ja depotvalmisteiden myyntilupien peruutus voidaan kumota, myyntilupien haltijoiden on toimitettava näyttöä oikeasuhteisista, toteuttamiskelpoisista ja tehokkaista toimista, joilla ehkäistään yliannostuksen riski ja minimoidaan maksavaurion riski, joka aiheutuu parasetamolia sisältävien säädellysti vapauttavien valmisteiden tahallista tai tahattomista yliannostuksista.