

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2016 m. birželio 30 d. Švedija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos valdymo komiteto (PRAC) įvertinti minėtų nerimą sukėlusių klausimų poveikį modifikuoto arba pailginto atpalaidavimo savybių turinčių preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimą (-us), sustabdyti jo (-ų) galiojimą, keisti jo (-ų) sąlygas, ar palikti jį (-uos) galioti.

2017 m. lapkričio 30 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Paracetamolis yra vienas dažniausiai pasaulyje vartojamų junginių; nuo 1955 m. jis daugiausia vartojamas kaip antipiretinis vaistas arba analgetikas. Paracetamolis vartojamas siekiant numalšinti įvairių rūšių skausmą, pvz., galvos skausmą, migreną, dismenorėją, gerklės skausmą, raumenų ir kaulų sistemos skausmą, skausmą po odontologinių procedūrų ir (arba) danties ištraukimo ir osteoartrito sukiamą skausmą, taip pat karščiuojant. Įrodyta, kad šio vaisto naudos ir rizikos santykis, jį vartojant įprastomis vartojimo sąlygomis, yra teigiamas.

Modifikuoto arba pailginto atpalaidavimo preparatų su paracetamoliu (jie pagaminti taip, kad veiktų ilgesnį laiką), galima įsigyti keliose ES valstybėse narėse. Tai yra preparatai, kurių sudėtyje yra tik paracetamolio, būtent modifikuoto atpalaidavimo tabletės, kurių sudėtyje yra 500, 665 arba 1000 mg paracetamolio, ir 500 mg pailginto atpalaidavimo paracetamolio tabletės. Be to, gaminami pailginto atpalaidavimo sudėtiniai preparatai, kurių sudėtyje yra 75 mg tramadolio ir 650 mg paracetamolio.

Deklaruojama konkreti modifikuoto atpalaidavimo preparatų nauda yra susijusi su mažesniu tablečių, kurias reikia suvartoti per parą, skaičiumi (vienkomponenčius preparatus pakanka vartoti 3, o nebe 4 kartus per parą, o sudėtinius preparatus reikia vartoti nebe po 4, o po 2 tabletes per parą), tačiau ši nauda nėra didesnė už toksinio poveikio kepenims, kuris pasireiškia perdozavus vaisto, riziką.

Pagrindinis susirūpinimą dėl paracetamolio saugumo keliantis klausimas yra toksinis poveikis kepenims, kuris pasireiškia išgėrus didelę, terapines dozes viršijančią šio vaisto dozę; neskyrus atitinkamo gydymo, jis gali būti mirtinas. Jungtinėje Karalystėje ir kai kuriose kitose EEE šalyse (pvz., Švedijoje) paracetamolis yra dažniausiai kaip toksinį poveikį sukėlusį medicininių medžiagų užregistruojamas ir dažniausiai savižalos tikslais vartojamas vaistas. Jeigu vaisto perdozavęs pacientas laiku kreipiasi skubiosios medicininės pagalbos, jam galima skirti veiksmingą priešnuodį – N-acetilcisteiną (NAC). Daugumoje valstybių yra patvirtintos gairės, kuriose pateikta nomograma (ji susijusi su paracetamolio koncentracija serume ir valandų nuo vaisto išgėrimo iki kraujo tyrimo skaičiumi), pagal kurią galima nustatyti, ar pacientą reikėtų gydyti NAC, ar ne. Daugumą hepatotoksiškumo epizodų lemia vėlyvas paciento atvykimas į ligoninę.

Nuo registracijos pažymėjimo išdavimo užregistruota 319 spontaninių pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su paracetamolio MA tabletėmis. Iš šių 319 atvejų, beveik visi (98 proc.) buvo užregistruoti Švedijoje (67 proc.) ir Australijoje (31 proc.). Dauguma pacientų pasveiko arba jų būklė pagerėjo, o 2 pacientams reikėjo persodinti kepenis. Iš šių 319 užregistruotų atvejų, 5 atvejai buvo mirtini. Septyni atvejai buvo užregistruoti kaip netyčinio perdozavimo atvejai, nė vienas iš jų nebuvo mirtinas.

Šios procedūros metu pateikus užklausą nacionaliniams apsinuodijimų centrams, buvo nustatyti trys perdozavimo atvejai (nė vienas iš jų nebuvo mirtinas), susiję su tramadolio ir paracetamolio fiksuotų dozių sudėtinio preparatu (prekiaujama tik Doreta SR). Diliban retard dar nepateiktas ES rinkai.

Remiantis Švedijos apsinuodijimų centro paskelbtais duomenimis, buvo užregistruoti 53 pacientai, kurie perdozavo 665 mg modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų (išgerta nuo 10 iki 166 g). Modifikuoto atpalaidavimo preparatais apsinuodijusių pacientų farmakokinetinių tyrimų duomenys labai skyrėsi. Tiek absorbcijos trukmė, tiek galutinė pusėjimo trukmė apsinuodijusių pacientų organizme buvo ilgesnė; kai kuriais atvejais tai lėmė didžiausios koncentracijos susidarymą du kartus. 19 proc. atvejų atitinkami rodikliai buvo pasiekti vėliau, nei nurodyta standartinių vaistų nomogramoje (angl. *late crossing*). Vienuolikos pacientų (21 proc.) serume alanino aminotransferazės kiekis referencinį intervalą (ALT >50 TV/l) viršijo praėjus 24 val. arba vėliau. Šešiams iš šių pacientų pasireiškė hepatotoksiškumas (ALT >1000 TV/l). Septyni iš vienuolikos pacientų, kurių serume ALT kiekis viršijo referencinį intervalą, praėjus ne daugiau kaip 8 val. po vaisto nurijimo buvo gydomi NAC; trims iš jų pasireiškė hepatotoksiškumas. PRAC priėjo prie išvados, kad rekomendacijos dėl perdozavimo gydymo, pagrįstos standartinių paracetamolio preparatų duomenimis, įskaitant nomogramos naudojimą, yra netinkamos tais atvejais, kai išgeriama toksiška modifikuoto atpalaidavimo preparato dozė. Dozė yra svarbus veiksnys, vertinant apsinuodijimo paracetamoliu duomenis. Mokslininkų bendruomenėje sutariama, kad stiprų perdozavimą itin sunku gydyti. Būdingos šių modifikuoto atpalaidavimo preparatų farmakokinetinės savybės (viena tabletėje esančio paracetamolio dalis atpalaiduojama iš karto, o kita (didesnė) – atpalaiduojama vėliau) skiriasi nuo greito atpalaidavimo preparatų. Tai lemia skirtingas farmakokinetines charakteristikas perdozavus vaisto; tokią išvadą patvirtina turimi duomenys, įskaitant paskelbtus perdozavimo atvejų duomenis. Tai apima nenumatytai ilgesnę paracetamolio ekspoziciją ir du kartus susidariusią didžiausią koncentraciją. Modeliavimo ir imitacinių priemonių, kurias pateikė registruotojas, bendrovė „GSK Consumer Healthcare“, nepakako šiam nenumatytam elementui sumažinti. Be to, tokių rizikos veiksnių, kaip kartu vartojami vaistai arba pagrindinės ligos, įtaka farmakokinetinėms charakteristikoms, ypač vėliau nei įprastai ir du kartus susidaranti didžiausia koncentracija, nepakankamai gerai ištirta, kad būtų galima numatyti populiaciją, kuriai kyla tokia rizika, ir veiksmingiau gydyti modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų su paracetamoliu perdozavusius pacientus.

Šios procedūros metu buvo sušauktas *ad hoc* ekspertų grupės posėdis, kuriame dalyvavo apsinuodijimų gydymo moksliniai ir klinikiniai ekspertai. Ekspertai laikėsi tos pačios nuomonės, kaip ir PRAC dėl sunkumų vertinant ir gydant apsinuodijimą modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatais ir didelės žalos sveikatai, kuri gali vėliau pasireikšti; tai lemia nenumatytas modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų atpalaidavimo charakteristikos ir farmakokinetinės charakteristikos, o sunkumai, kurių kyla siekiant patvirtinti ir įgyvendinti optimalų apsinuodijimo modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatais gydymo protokolą, siejami su papildomais sunkumais. Ekspertai taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad reikės patvirtinti atskirus protokolus dėl greito atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo ir modifikuoto atpalaidavimo ar nežinomos formos paracetamolio preparatų perdozavimo gydymo ir kad šiuo metu patvirtintos nomogramos aktualios perdozavus tik greito atpalaidavimo paracetamolio preparatų.

Ekspertai ne tik išreiškė susirūpinimą dėl vienkomenčių modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra tik paracetamolio, bet ir priėjo prie išvados, kad dėl perdozavimo sudėtiniais preparatais su paracetamoliu ir tramadoliumi gydymo taip pat kyla tokių klausimų. Ekspertų susirūpinimą lėmė tramadolio saugumo charakteristikos (pvz., šis vaistas gali sukelti konvulsijas, vėmimą), kurios, grupės nuomone, veikiausiai sukels papildomų sunkumų gydant perdozavimą pailginto atpalaidavimo sudėtiniais preparatais su paracetamoliu ir tramadoliumi.

Šios procedūros metu visi registruotojai savo rizikos mažinimo strategijoje rekomendavo, kad apsinuodijimo atveju skubiosios medicininės pagalbos tarnybos skubiai susisiektų su nacionaliniais apsinuodijimų centrais. Tačiau neaišku, ar tokia rekomendacija yra įgyvendinama ir ar tai padėtų veiksmingai sumažinti riziką visoje ES, kadangi skirtingose ES valstybėse narėse tokie centrai vykdo skirtingas funkcijas. Be to, visi registruotojai pasiūlė atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS), kad būtų galima surinkti duomenis apie perdozavimo paracetamoliu atvejus ir optimizuoti perdozavimo gydymą. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad, nepaisant abejonių dėl rizikos mažinimo priemonių įgyvendinamumo ir veiksmingumo, tokių priemonių trūkumai būtų neproporcingi, ypač atsižvelgiant į nedidelę šių vaistinių preparatų naudą.

Dideli farmakokinetinių charakteristikų skirtumai perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų su paracetamoliu ir nuolat kylantys neaiškumai dėl to, kokios formos (greito ar modifikuoto atpalaidavimo) paracetamolio preparatą ir kokią šio vaisto dozę pacientas nurijo, kelia rimtų abejonių dėl saugumo gydant paracetamolio perdozavusius pacientus. Pavieniam pacientui, kuris perdozavo modifikuoto atpalaidavimo vaistą, tai reiškia ilgesnį ir sudėtingesnę bendravimą su sveikatos priežiūros tarnybomis ir netikrumą dėl galimybės gauti tinkamą gydymą. PRAC nuomone, toks netikrumas yra nepriimtinas, atsižvelgiant į paracetamolio perdozavimo sukeliama toksinio poveikio kepenims sunkumą. Be to, vadovaujantis protokolu, kuris pagrįstas sisteminiu gydymu NAC, daug pacientų būtų be reikalo gydomi NAC arba gydomi per didelėmis NAC dozėmis, o tai nėra proporcinga ir priimtina, atsižvelgiant į gydymo NAC sukeliama nepageidaujama odos reakcijas, pvz., išbėrimą, niežėjimą, raudonį, ir nepageidaujamus virškinamojo trakto reiškinius, kaip antai pykinimą ir vėmimą. Visi šie neaiškumai ir nustatyti trūkumai pacientams, perdozavusiems paracetamolio, kelia rimtų abejonių dėl registruotojų pasiūlytų rekomendacijų įgyvendinamumo ir patikimumo.

PRAC priėjo prie išvados, kad standartinis paracetamolio perdozavimo gydymo režimas (įskaitant naudojamą nomogramą), kuris sėkmingai taikomas siekiant išvengti hepatotoksiškumo perdozavus greito atpalaidavimo preparatų, nėra tinkamas gydant modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatais perdozavusius pacientus. Nors buvo pripažinta, kad, jeigu pacientas laiku kreipiasi į skubiosios medicininės pagalbos skyrių, pakartotinių, atsižvelgiant į paciento būklę atliekamų kraujo tyrimų paracetamolio koncentracijai ir kepenų fermentų kiekiui nustatyti bei atitinkamai pakoreguotų NAC dozių gali pakakti, siekiant išvengti rimto kepenų pažeidimo, nesant pakankamai duomenų, šiuo metu neįmanoma parengti veiksmingo ir proporcingo perdozavimo gydymo protokolo, kuriuo būtų galima vadovautis įvykus tokiam perdozavimui.

Be to, kyla abejonių dėl galimybės nustatyti ir įgyvendinti veiksmingas priemones visose ES valstybėse narėse – dėl dviejų specifinių protokolų valdymo sudėtingumo, poreikio atidžiai stebėti paciento būklę (dažniau atlikti kraujo tyrimus) ir sunkumų dėl nežinojimo, kokios formos preparatą pacientas nurijo, kuris gali pakenkti pacientui, nes jam gali būti taikomas neveiksmingas protokolas, taip pat dėl saugumo klausimų, susijusių su nebūtinu NAC skyrimu pacientams.

Nepaisant peržiūrėto perdozavimo gydymo protokolo įgyvendinamumo, PRAC nuomone, tokio peržiūrėto protokolo negalima taikyti pacientams, nesant pakankamų jo veiksmingumo įrodymų. Dėl šios priežasties buvo nepritarta registruotojų pasiūlymui atlikti poregistracinį saugumo tyrimą ir taip sukaupti daugiau duomenų apie šio pasiūlyto peržiūrėto protokolo taikymą.

Visi registruotojai pasiūlė papildomas priemones, kuriomis numatyta dar labiau sumažinti riziką, siejamą su perdozavimu modifikuoto atpalaidavimo preparatais, pvz., atnaujintą pakuotės lapelį, pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC, šviečiamoji medžiaga), vaisto receptų išrašymo tvarką, taip pat galimybės pacientams įsigyti vaistą buteliukais ir didelėmis lizdinių plokštelių pakuotėmis apribojimą. PRAC nusprendė, kad šios rizikos mažinimo priemonės, kuriomis numatyta mažinti kepenų pažeidimo riziką, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparato arba paracetamolio ir tramadolio derinio, nepakankamai veiksmingos ir patikimos, ypač tyčinio perdozavimo

atveju. Iš tiesų, susijusiose ES valstybėse narėse, išskyrus Portugaliją, šis vaistinis preparatas jau parduodamas tik pateikus receptą – ši priemonė turėtų poveikį tik Portugalijoje ir nepadėtų dar labiau sumažinti rizikos kitose ES valstybėse narėse. Apribojus pakuotės dydį, nors tai ir gali turėti tam tikrą poveikį, būtų nepakankamai apribota galimybė gauti šių vaistinių preparatų ir mažai tikėtina, kad tai padėtų išvengti perdozavimo, ypač tyčinio perdozavimo. Nuspręsta, kad priemonės, kuriomis numatyta didinti informuotumą apie perdozavimo riziką (šviečiamoji medžiaga, preparato informaciniai dokumentai, ženklavimas, DHPC), yra neveiksmingos siekiant išvengti perdozavimo, ypač tyčinio perdozavimo, kadangi pacientams ir sveikatos priežiūros specialistams jau pateikta daug informacijos.

Taigi, sudėtingos paracetamolio farmakokinetinės charakteristikos, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų, ir tai, kad standartinis gydymo protokolas apsinuodijus paracetamoliu yra netinkamas šiems preparatams ir atsižvelgiant į didelę hepatotoksiškumo riziką, susijusią su paracetamolio perdozavimu, kelia rimtą pavojų visuomenės sveikatai Sąjungos lygmeniu.

Tai, kad nėra veiksmingų priemonių, kurios padėtų išvengti perdozavimo atveju, taip pat neišskumai dėl peržiūrėtų modifikuoto atpalaidavimo preparatų perdozavimo gydymo protokolų įgyvendinamumo ir veiksmingumo visoje ES ir nepatogumai, kurių pacientai patirtų dėl tokių protokolų taikymo, kelia didelį susirūpinimą. Laikomasi nuomonės, kad nėra veiksmingų rizikos mažinimo priemonių, kurių pakaktų siekiant sumažinti rimto ir galimai mirtino kepenų pažeidimo pavojų, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų ir kurias taikant būtų galima išvengti šios rizikos ir, esant būtinybei, ją suvaldyti. PRAC laikosi nuomonės, kad registruotojų pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės yra neįgyvendinamos, neveiksmingos ir neproporcingos. Atsižvelgiant į tai, kad išdėstyta pirmiau, nustatytas susirūpinimą dėl saugumo keliantis klausimas yra svarbesnis už šių preparatų teikiamą naudą, jais gydant pacientus pagal patvirtintas indikacijas.

Todėl PRAC laikosi nuomonės, kad modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2017 m. rugsėjo mėn. priėmus PRAC rekomendaciją, du registruotojai (GSKCH ir KRKA d.d., Novo Mestas) paprašė pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją ir pateikė išsamiai paaiškintas tokio prašymo priežastis. Buvo sušauktas antros ekspertų grupės posėdis.

Išsamiai paaiškintų prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priešasčių svarstymas PRAC

A. Paracetamolio modifikuoto atpalaidavimo tabletės

Apsvarstęs registruotojo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, PRAC patvirtino savo ankstesnę nuomonę, kad vienkomponenčių modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų klinikinio pranašumo malšinant lėtinį skausmą įrodymai yra labai neįtikinami. Duomenys, kuriais siekta įrodyti modifikuoto atpalaidavimo preparatų veiksmingumą malšinant ūmų skausmą, yra labiau įtikinami, bet šių preparatų klinikinis poreikis ne toks svarbus, o deklaruojamos jų naudos nepakanka tokiomis klinikinėmis aplinkybėmis. Remdamasis turimais duomenimis, PRAC peržiūrėjo patvirtintas indikacijas ir nenustatė jokios reikšmingos klinikinės naudos, kurią teiktų tik modifikuoto atpalaidavimo preparatai.

Pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo etape PRAC aptarė turimus kliniskus tyrimus, atsižvelgdamas į registruotojo pateiktas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis. PRAC pripažino, kad atlikti tyrimai turi tam tikrų trūkumų, nes jais nebuvo numatyta lyginti preparatų dozės ar formos įtakos nuspėjamos farmakokinetinėms charakteristikoms ar gydymo rezultatams. Iš turimų duomenų matyti, kad didelė hepatotoksiškumo rizika kyla tiems pacientams, kurių kraujyje

nustatoma didelė pirminė paracetamolio koncentracija. Didžioji dauguma užregistruotų rimtų modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo atvejų buvo susiję su didesnėmis nei 30 g paracetamolio dozėmis (Marks *et al.* (2017) tai laiko stipriu perdozavimu). Iš Chiew ir kolegų atlikto tyrimo (2017) duomenų matyti, kad hepatotoksiškumo rodikliai mažėja, kai pacientams skiriama aktyvinta anglis arba didesnė NAC dozė. Tyrimo autoriai taip pat teigia, kad šiek tiek padidinus NAC dozę pacientams, kurių kraujyje didelė paracetamolio koncentracija, jiems kyla nedidelė rizika.

Rumack-Matthew nomograma buvo sukurta vienkartinio perdozavimo atvejams, kai žinomas tikslus vaisto nurijimo laikas; pagal ją negalima tiksliai įvertinti rizikos po pakartotinio perdozavimo, ūmaus pailginto atpalaidavimo preparatų perdozavimo arba kai vaisto nurijimo laikas nežinomas arba pacientai atvyksta praėjus daugiau kaip 24 valandoms. Lig šiol aprašyti nuo nurytos dozės priklausomos uždelstos absorbcijos arba du kartus susidariusios didžiausios koncentracijos atvejai, kurie buvo nustatyti perdozavus tiek greito atpalaidavimo, tiek modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų. *Rumack-Matthew* nomogramos trūkumai jau nustatyti, todėl tais atvejais, kai kartu išgeriama kitų preparatų (ypač tų, kurie veikia žarnyno judrumą) arba kai iš pacientų neįmanoma gauti informacijos (pvz., nežinomas nurijimo laikas), taikomi kitokie gydymo protokolai.

Be to, buvo įvertinti moksliniai straipsniai (pvz., parengti Graudins ir kolegų, 2010, 2014), kuriuose aprašyti Australijoje užregistruoti keli modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo atvejai; juose pateikti duomenys apie gydymo NAC protokolo taikymą ir papildoma informacija, susijusi su paracetamolio farmakokinetinėmis savybėmis perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų.

PRAC pripažino, kad būtina išsamiau ištirti šią riziką (ryšį su vaisto doze, koncentracija ir toksiniu poveikiu), taip pat pašalinti neaiškumus, susijusius su modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavusių pacientų gydymu (pvz., nustatyti atitinkamą slenkstinę ribą, kurią pasiekus reikia taikyti gydymą NAC, taip pat NAC dozę ir gydymo NAC trukmę ir optimalų skaičių, kiek kartų reikia ištirti paracetamolio koncentraciją). Šiuo klausimu antros ekspertų grupės posėdyje buvo išreikšta nuomonė, kad šiuo metu registruotojo siūlomas modelis nėra tinkamas dėl imties dydžio apribojimo ir kitų metodologinių sunkumų. Siekiant pašalinti neaiškumus, susijusius su modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo gydymu, turėtų būti taikomas mechanistinis modelis, kuriame būtų atsižvelgta į kitus svarbius parametrus (pvz., paracetamolio tirpumą, toksiško metabolito (NAPQUI) ir NAC, kuris naudojamas kaip priešnuodis, kinetiką). Todėl PRAC laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į imties dydį, kuris būtinas šiam modeliui, kad būtų galima pašalinti esamus neaiškumus, per pagrįstą laikotarpį neįmanoma sukurti tokio mechanistinio modelio ir pacientams vis tiek kiltų modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo pavojus.

Pripažįstama, kad perdozavimo atvejų skaičius skirtingose ES valstybėse narėse yra nevienodas ir tai priklauso nuo įvairių veiksnių (pvz., nuo skausmą malšinančių vaistų teisinio statuso, vartojimo ypatumų). Taip pat valstybėse narėse yra patvirtintos skirtingos perdozavimo gydymo gairės ir tai priklauso nuo sveikatos priežiūros sistemų. Iš turimų duomenų aiškiai matyti, kad gydymas NAC neturėtų būti nutrauktas, papildomai neištyrus paracetamolio koncentracijos ir ALT kiekio. Tais atvejais, kai nežinoma, kokią dozę pacientas nurijo arba kada ją nurijo, arba išgėrus skirtingų medžiagų, paprastai gydymas NAC pradedamas nedelsiant.

Mokslinėje literatūroje paskelbti vos keli tyrimai, kuriuose analizuojama, ar laikomasi perdozavimo gydymo gairių; dauguma šių tyrimų susiję su greito atpalaidavimo preparatais ir jie buvo atlikti daugiausia Australijoje. Tačiau Carroll ir kolegų (2015) atliktas tyrimas, kuriame analizuota Jungtinėje Karalystėje patvirtintų perdozavimo gydymo gairių pakeitimų įtaka, nustatyta, kad dalis pacientų jau yra gydomi atsižvelgiant į aplinkybes kiekvienu konkrečiu atveju, nesivadovaujant esamomis Jungtinės Karalystės gydymo gairėmis.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu peržiūrėto gydymo protokolo veiksmingumas buvo lyginamas su standartinio patvirtinto gydymo protokolo, kuris taikomas gydant greito atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavusius pacientus, veiksmingumu, siekiant išvengti su paracetamoliu susijusio hepatotoksiškumo. Modifikuoto modelio arba naujų modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimo gydymo gairių veiksmingumo vertinimas buvo aptartas antroje *ad hoc* ekspertų grupėje, tačiau nuspręsta, kad imties dydis (100 pacientų) yra nepakankamas. PRAC pritarė *ad hoc* ekspertų grupės nuomonėms.

Nors esamas perdozavimo gydymo gaires būtų galima pritaikyti, PRAC laikėsi nuomonės, kad parengus bendrą protokolą, kai kurie pacientai be reikalo vartotų NAC ir dėl to jiems kiltų NAC vartojimo keliamos grėsmės (pvz., padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, pavojus).

Savo rizikos mažinimo strategijoje registruotojai rekomendavo, kad apsinuodijimo atveju skubiosios medicininės pagalbos tarnybos skubiai susisiektų su nacionaliniais apsinuodijimų centrais. Tačiau kyla abejonių dėl tokios rekomendacijos įgyvendinamumo ir PRAC laikosi nuomonės, kad tai nepadėtų veiksmingai sumažinti rizikos visoje ES, kadangi skirtingose ES valstybėse narėse tokie centrai vykdo skirtingas funkcijas.

Be to, registruotojas pasiūlė atlikti poregistracinį saugumo tyrimą (PASS), kad būtų galima surinkti duomenis apie perdozavimo modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatais atvejus ir optimizuoti perdozavimo gydymą.

Taip pat PRAC laikėsi nuomonės, kad pirmiau pateiktų pasiūlymų įgyvendinamumas ir veiksmingumas būtų abejotini ir kad jie nepadėtų veiksmingai sumažinti hepatotoksiškumo rizikos tyčia arba atsitiktinai perdozavus paracetamolio. PRAC apsvarstė kitas rizikos mažinimo priemones, kurios buvo pasiūlytos pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu (pvz., mokyklos programos, pakuotės rūšies ir dydžio apribojimą, šviečiamąją medžiagą ir tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams), bet priėjo prie išvados, kad jų nepakaktų ir jos netiktų, siekiant pakankamai sumažinti tyčinio ir atsitiktinio perdozavimo riziką ir dėl to kylančią hepatotoksiškumo riziką.

B. Pailginto atpalaidavimo tabletės su tramadoliu ir paracetamoliu

Registruotojas, siekdamas pagrįsti modifikuoto atpalaidavimo preparatų su tramadolio ir paracetamolio deriniu naudą malšinant skausmą, pateikė literatūros apžvalgą. Modifikuoto atpalaidavimo tabletės su tramadolio ir paracetamolio deriniu skirtos malšinti vidutinio stiprumo ir stiprų skausmą. Šioje literatūros apžvalgoje buvo du aktualiausi moksliniai straipsniai: *Lasko* ir kolegos (2012) tyrė modifikuoto atpalaidavimo preparatų su tramadolio ir paracetamolio deriniu veiksmingumą gydant ūmų apatinės nugaros dalies skausmą, o *Lee* ir kolegos (2013) – gydant lėtinį apatinės nugaros dalies skausmą. PRAC pripažįsta, kad modifikuoto atpalaidavimo preparatai gali užtikrinti tinkamą skausmo kontrolę, o rečiau vartojant vaistus, sumažėja gydymo klaidų tikimybė ir pacientai veiksmingiau laikosi gydytojo nurodymų. Vis dėlto, atsižvelgiant į su šiais preparatais siejamą riziką, PRAC nepavyko nustatyti indikacijos, pagal kurią vartojamų modifikuoto atpalaidavimo preparatų su tramadolio ir paracetamolio deriniu klinikinė nauda būtų itin didelė ir ji būtų būdinga tik šiems preparatams.

Ad hoc ekspertų grupės posėdyje, kuris buvo sušauktas pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu, ekspertai priėjo prie išvados, kad vienintelės pacientų grupės, kurioms modifikuoto atpalaidavimo preparatai su tramadolio ir paracetamolio deriniu gali būti naudingi, yra lėtinį skausmą jaučiantys ir dėl skausmo nuolat prabundantys pacientai. Kita vertus, ekspertai taip pat laikėsi nuomonės, kad šiomis klinikinėmis aplinkybėmis nepakanka duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti modifikuoto atpalaidavimo preparatų su tramadolio ir paracetamolio deriniu papildomą vertę tokioje populiacijoje arba bet kurioje kitoje pacientų grupėje, palyginti su kitais vaistais. PRAC pritarė ekspertų nuomonėms.

Dėl skirtingo sveikatos sutrikimų sunkumo suicidiškumo rizika gali skirtis tarp šių dviejų pacientų populiacijų, kuriose vartojami šie fiksuotų dozių sudėtiniai preparatai su paracetamoliu ir tramadoliu arba modifikuoto atpalaidavimo preparatai su vienu paracetamoliu. Taip pat reikia atsižvelgti į tai, kad gali būti piktnaudžiaujančių tramadoliu pacientų pogrupis, kuriame suicidiškumo rizika yra kitokia. Be to, dėl jo sudėtyje esančio opioido kyla netyčinio perdozavimo pavojus. Taip pat buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad JAV Maisto ir vaistų administracija (FDA) pripažino paracetamolio ir opioidų derinio skyrimo keliamas grėsmes ir 2014 m. sausio mėn. patvirtino fiksuotą paracetamolio kiekį, kuris gali būti viename sudėtinio preparato dozavimo vienetu.

Registruotojas nurodė, kad užregistruojama nedaug preparatų su fiksuotų dozių deriniu perdozavimo atvejų. Tačiau šiuos duomenis reikėtų vertinti atsižvelgiant į nedidelį vartojimą.

Be to, PRAC patvirtino, kad nepaisant tikslinės populiacijos ir klinikinių aplinkybių skirtumų, vartojant modifikuoto atpalaidavimo fiksuotų dozių preparatus su paracetamolio ir tramadolio deriniu, galima stipriai perdozuoti, atsižvelgiant į paracetamolio keliamą hepatotoksiškumo riziką ir tramadolio toksiinį poveikį (pvz., poveikį CNS, įskaitant didelį traukulių, inkstų nepakankamumo pavojų). Dėl derinio su tramadoliu tokie perdozavimo atvejai yra dar labiau nenuspėjami ir sunkiau gydomi, nei perdozavimas modifikuoto atpalaidavimo preparatais su vienu paracetamoliu.

PRAC pritarė pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu sušaukto *ad hoc* ekspertų grupės posėdžio išvadoms, kad paracetamoliui, kaip vienintelei sudedamajai daliai, sukurto farmakokinetinio modelio duomenų negalima ekstrapoliuoti paracetamolio ir tramadolio deriniui. Siekiant pašalinti neaiškumus, susijusius su sudėtinių preparatų perdozavimo gydymu, būtina sukurti atskirą atitinkamais duomenimis pagrįstą modelį.

PRAC apsvarstė kitas registruotojo pasiūlytas rizikos mažinimo priemonės, kuriomis numatyta mažinti riziką, susijusią su sudėtinių preparatų perdozavimu, pvz., preparato informacinių dokumentų atnaujinimą, siekiant į juos įtraukti griežtesnius įspėjimus, susijusius su pacientais, kuriems kyla tokia rizika ir tokių preparatų vartojimą kartu su kitais preparatais, kurių sudėtyje yra paracetamolio, taip pat DHPC ir tam tikros rūšies pakuotės (pvz., buteliukų) prieinamumo apribojimą bei esamo pakuotės dydžio apribojimą (ne daugiau kaip 48 tabletės). Nors vaikų iki 12 metų grupėje perdozavimo atvejų nebuvo nustatyta, PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atsitiktinio Doreta SR perdozavimo rizika šioje pacientų populiacijoje yra labai nedidelė dėl, pvz., apriboto šio vaisto vartojimo vaikų populiacijoje ir pakuotės su vaikų neatidaromu uždoriu. Apskritai, laikytasi nuomonės, kad pasiūlytų priemonių nepakanka ir jos netinkamos, siekiant tinkamai sumažinti tyčinio ir atsitiktinio perdozavimo riziką. Kalbant apie nedidelio dydžio pakuotes, nors tai galėtų būti veiksminga priemonė vaisto prieinamumui apriboti, ši priemonė netiktų vaistiniams preparatams, kurie vartojami daugiausia siekiant numalšinti lėtinį skausmą.

Po pakartotinio nagrinėjimo procedūros patvirtintos išvados dėl naudos ir rizikos santykio

Peržiūrėjęs visus pateiktus duomenis, susijusius su modifikuoto atpalaidavimo preparatais su paracetamoliu ir paracetamolio ir tramadolio deriniu, ypač su tyčinio ir atsitiktinio perdozavimo vartojant šiuos preparatus rizika, PRAC laikėsi nuomonės, kad su perdozavimu siejama didelė hepatotoksiškumo rizika ir sudėtingos farmakokinetinės šių preparatų charakteristikos jų perdozavus, dėl kurių standartinis apsinuodijimo paracetamoliu gydymo protokolas netinka, kelia rimtą pavojų visuomenės sveikatai Sąjungos lygmeniu. Pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu registruotojų pateikti argumentai ir ekspertų išsakytos nuomonės nepadėjo išspręsti nė vieno PRAC susirūpinimą keliančių klausimų dėl sudėtingų farmakokinetinių charakteristikų, nustatytų perdozavus minėtų preparatų, ir galimybių jas suvaldyti.

PRAC patvirtino savo nuomonę, kad, siekiant geriau iširti šią riziką ir pašalinti neaiškumus, susijusius su perdozavimo gydymu, modeliui būtina didesnė imtis, ir kad per pagrįstą laikotarpį neįmanoma sukurti tokio mechanistinio modelio.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu PRAC įvertino pasiūlytas rizikos mažinimo priemones ir priėjo prie išvados, kad yra neaiškumų dėl jų įgyvendinamumo ir veiksmingumo, ypač dėl peržiūrėtų modifikuoto atpalaidavimo preparatų perdozavimo gydymo protokolų įgyvendinamumo ir veiksmingumo visoje ES ir galimos žalos pacientams, kurie be reikalo vartotų NAC.

Laikomasi nuomonės, kad nėra veiksmingų rizikos mažinimo priemonių, kurių pakaktų siekiant sumažinti rimto ir galimai mirtino kepenų pažeidimo pavojų, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų su paracetamolio ir tramadolio deriniu ir kurias taikant būtų galima išvengti šios rizikos ir, esant būtinybei, ją suvaldyti. Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, laikomasi nuomonės, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų šių preparatų keliama rizika yra svarbesnė už jų teikiama naudą.

Todėl, atsižvelgdamas į visa tai, kas išdėstyta pirmiau, įskaitant konsultacijas su antra *ad hoc* ekspertų grupe ir registruotojų pateiktose išsamiai paaiškintose prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastyse ir žodinių paaiškinimų metu išdėstytus argumentus, PRAC priėjo prie išvados, kad modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio ir paracetamolio ir tramadolio derinio, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas ir rekomendavo sustabdyti šių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio (žr. I priedą);
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų su vienu paracetamoliu arba paracetamolio ir tramadolio deriniu veiksmingumas buvo įrodytas naudojant reprezentatyvius ūmaus ir lėtinio skausmo modelius ir kad apskritai paracetamolio ir tramadolio nauda yra plačiai pripažįstama; PRAC atkreipė dėmesį tai, kad deklaruojama konkreiti modifikuoto atpalaidavimo preparatų nauda yra susijusi su mažesniu tablečių, kurias reikia suvartoti per parą, skaičiumi; vienkomponenčius preparatus pakanka vartoti 3, o nebe 4 kartus per parą, o sudėtinius preparatus reikia vartoti nebe po 4, o po 2 tabletes per parą;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, kurie buvo pateikti kalbant apie perdozavimą modifikuoto atpalaidavimo preparatais, kurių sudėtyje yra paracetamolio, įskaitant tyčinį ir atsitiktinį perdozavimą. Šie duomenys – tai registruotojų raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateikti atsakymai, dviejų susijusių registruotojų pateiktos prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastys, taip pat dviejų apsinuodijimų gydymo, skausmo valdymo ir farmakokinetikos ekspertų grupių rekomendacijos, paskelbti tyrimai ir spontaniniai pranešimai apie perdozavimą. PRAC taip pat aptarė paracetamolio perdozavimo rizikos valdymą apskritai, tiek ES, tiek kitose valstybėse;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad dėl labai kintamų modifikuoto atpalaidavimo preparatų su paracetamoliu farmakokinetinių charakteristikų ir neaiškumų, susijusių su paciento išgerto preparato kiekiu ir forma, yra sunkiau veiksmingai sumažinti paracetamolio toksinio poveikio riziką;
- PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad be neaiškumų, kaip sumažinti paracetamolio toksinio poveikio riziką, dar daugiau sunkumų siekiant sumažinti toksinio poveikio riziką perdozavus pailginto atpalaidavimo sudėtinių preparatų su paracetamoliu ir tramadoliu kelia tramadolio saugumo charakteristikos (pvz., poveikis CNS, didelė traukulių ir inkstų nepakankamumo rizika);
- PRAC taip pat apsvaustė pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, kuriomis numatyta mažinti perdozavimo riziką, t. y. šviečiamąsias priemones, pranešimus ir prienamumo apribojimą, ir priėjo prie išvados, kad šių priemonių nepakaktų, siekiant pakankamai sumažinti tyčinio ir atsitiktinio perdozavimo riziką. Be to, nuspręsta, kad rizikos mažinimo priemonės, kuriomis numatyta mažinti kepenų pažeidimo riziką, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparato arba paracetamolio ir tramadolio derinio, nepakankamai veiksmingos ir patikimos;
- atsižvelgdamas į turimus duomenis, įskaitant pakartotinio priimtos nuomonės nagrinėjimo etape registruotojų pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, komitetas priėjo prie išvados, kad negalima pakankamai sumažinti rimto kepenų pažeidimo, perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, rizikos, nes ši rizika yra svarbesnė už šių preparatų naudą malšinant skausmą ir karščiavimą;

Todėl, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas, ir rekomendavo sustabdyti šių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

PRAC rekomendavo, kad registruotojai, siekdami, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, pateiktų duomenis, kuriais remiantis būtų įrodytas kepenų pažeidimo rizikos mažinimo priemonių proporcingumas, įgyvendinamumas ir veiksmingumas, tyčia arba atsitiktinai perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendroms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

CMD(h) apsvarstė vieno registruotojo („KRKA d.d.“, Novo Mestas) pateiktus dokumentus dėl savo preparato ir priėjo prie išvados, kad jie neturi įtakos PRAC išvadoms.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad modifikuoto ir pailginto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, CMD(h) rekomenduoja sustabdyti modifikuoto ir pailginto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, registracijos pažymėjimų galiojimą.

Kad sustabdytas modifikuoto ir pailginto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojai privalo pateikti duomenis, kuriais remiantis būtų galima įrodyti atitinkamų priemonių proporcingumą, įgyvendinamumą ir veiksmingumą, siekiant išvengti perdozavimo rizikos ir sumažinti kepenų pažeidimo riziką, tyčia arba atsitiktinai perdozavus modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio.