

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

2016. gada 30. jūnijā Zviedrija ierosināja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdz PRAC izvērtēt ietekmi, ko iepriekš minētās bažas rada uz tādu zāļu, kuru sastāvā ir paracetamols ar modificētu vai ilgstošu darbību, ieguvumu un risku attiecību, un sniegt ieteikumu par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecību(-as) vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt vai atsaukt.

PRAC 2017. gada 30. novembrī pieņēma ieteikumu, kuru Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. pantu k) punktu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Paracetamols ir viens no visbiežāk izmantotajiem savienojumiem pasaulē; to plaši izmanto kā pretdrudža un pret sāpju līdzekli jau kopš 1955. gada. Paracetamolu lieto dažāda veida sāpju, piemēram, galvas sāpju, migrēnas, dismenorejas, kakla sāpju, muskuļu un kaulu sāpju, zobārstniecības procedūru/zobu izraušanas radītu sāpju, zobu sāpju un osteoartrīta sāpju mazināšanai un drudža novēršanai. Parastos lietošanas apstākļos paracetamolam ir pozitīva ieguvumu/risku attiecība.

Zāles ar modificētu vai ilgstošu darbību, kuru sastāvā ir paracetamols un kuras paredzētas ilgākas iedarbības nodrošināšanai, ir pieejamas vairākās ES dalībvalstīs. Starp tām ir zāles, kurās paracetamols ir vienīgā sastāvdaļa; proti, modificētās darbības (MD) tabletes, kuru sastāvā ir 500 mg, 665 mg vai 1000 mg paracetamola, un ilgstošās darbības paracetamola 500 mg tabletes. Ir arī ilgstošas darbības kombinētās zāles, kuru sastāvā ir tramadols/paracetamols 75 mg/650 mg.

MD preparātu priekšrocības, piemēram, mazāks dienā lietojamo tablešu skaits (trīs nevis četras tabletes dienā attiecībā uz zālēm ar vienu sastāvdaļu un vienkāršots režīms — divas, nevis četras tabletes — attiecībā uz kombinētajām zālēm), neatsver aknu toksicitātes riskus pārdozēšanas gadījumā.

Galvenais drošības risks attiecībā uz paracetamolu ir aknu toksicitāte pēc lielas supraterapeitiskas devas uzņemšanas, kas bez pareizas ārstēšanas var būt nāvējoša. Apvienotajā Karalistē un citās EEZ valstīs (piemēram, Zviedrijā) paracetamols ir zāles, ar kurām cilvēki visbiežāk saindējas, un ir visizplatītākā viela, ko izmanto apzināta paškaitējuma nodarīšanai. Ja pacients pēc pārdozēšanas laicīgi tiek nogādāts neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā, ir pieejama efektīva pretinde — N-acetilcisteīns (NAC). Vairums valstu ir pieņēmušas vadlīnijas, kas paļaujas uz nomogrammu, nosakot to, vai pacientu būtu jāārstē ar NAC, vai ne, izvērtējot sakarību starp paracetamola koncentrāciju serumā un stundu skaitu starp zāļu uzņemšanu un asins analīžu veikšanu. Visbiežāk aknu toksicitāte sākas tāpēc, ka pacients par vēlu nonāk slimnīcā.

Attiecībā uz paracetamola MD tabletēm kopš reģistrācijas apliecības izdošanas ir ziņots par 319 pēkšņiem nevēlamas pārdozēšanas gadījumiem. No šiem 319 gadījumiem gandrīz visi (98 %) ir notikuši Zviedrijā (67 %) un Austrālijā (31 %). Vairums pacientu atveseļojās vai viņu stāvoklis uzlabojās, bet diviem pacientiem bija nepieciešama aknu transplantācija. No 319 gadījumiem ir pieci nāves gadījumi. Dati liecina, ka septiņos gadījumos pārdozēšana bija neapzināta, bet neviens no šiem gadījumiem nebija ar letālām sekām.

Trīs pārdozēšanas gadījumi (neviens no tiem nebija ar letālām sekām) bija saistīti ar tramadola/paracetamola fiksētas devas kombinētajām zālēm; pēc šiem gadījumiem šīs procedūras ietvaros tika veikta izmeklēšana valsts toksikoloģijas centros, jo tirdzniecībā ir tikai zāles *Doreta SR*. *Diliband retard* vēl nav laistas ES tirgū.

Datos, kurus publicējis Zviedrijas Toksikoloģijas centrs, aprakstīti 53 pacienti, kuri pārdozējuši paracetamolu, lietojot 665 mg MD preparātu (devas amplitūda 10–166 g). Tiem pacientiem, kuri saindējušies ar MD preparātiem, farmakokinētiskajos profilos ir novērota ļoti augsta variabilitāte. Saindēšanās pacientiem ilgāks bija gan absorbcijas laiks, gan terminālais pusperiods, dažkārt izraisot divas koncentrācijas virsotnes. 19 % gadījumu tika novērota standarta ārstēšanas nomogrammas novēlota šķērsošana. 11 pacientiem (21 %) bija seruma alanīnaminotransferāze (ALT) virs atsaucē diapazona (ALT >50 IU/L) pēc 24 stundām vai vēlāk. Sešiem no šiem pacientiem iestājās hepatoksicitāte (ALT >1000 IU/L). Septiņi no vienpadsmit pacientiem, kuru ALT bija augstāks par atsaucē diapazonu, tika ārstēti ar NAC 8 stundu laikā pēc paracetamola uzņemšanas, un trim no viņiem iestājās hepatoksicitāte. PRAC secināja, ka pārdozēšanas ārstēšanas ieteikumi, pamatojoties uz standarta paracetamola preparātiem, tostarp nomogrammas lietošana, ir nepiemēroti, ja tikusi uzņemta toksiska MD preparātu deva. Deva ir svarīgs faktors, interpretējot datus par saindēšanos ar paracetamolu. Zinātnieku aprindās ir vienprātība par to, ka smagi pārdozēšanas gadījumi ir ļoti grūti ārstējami. MD zāļu farmakokinētiskās īpašības, proti, daļa paracetamola satura izdalās nekavējoties, bet atlikusī (lielākā) daļa — vēlāk, atšķiras no tūlītējās iedarbības (TI) preparātiem. Tas rada atšķirīgus farmakokinētiskos profilus arī pārdozēšanas gadījumos, ko pamato arī pieejamie dati, tostarp publicētās gadījumu izpētes. Šādas atšķirības var būt, piemēram, neparedzēti ilga paracetamola iedarbība un divas koncentrācijas virsotnes. Šī neparedzamība netika pienācīgi samazināta, modelējot un simulējot pasākumus, kurus iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks *GSK Consumer Healthcare*. Turklāt tādu riska faktoru ietekme uz farmakokinētisko profilu kā citas zāles vai citas slimības, jo īpaši attiecībā uz novēlotu iedarbību un divām koncentrācijas virsotnēm, nav pietiekami izprasta, lai paredzētu riskus un labāk ārstētu pārdozēšanas gadījumus ar zālēm, kuru sastāvā ir MD paracetamols.

Šīs procedūras ietvaros tika sasaukta *ad-hoc* ekspertu grupas sanāksme, kurā piedalījās saindēšanās ārstēšanas jomas zinātniskie un klīniskie eksperti. Eksperti bija vienprātīgi ar PRAC attiecībā uz grūtībām, kas saistītas gan ar MD paracetamola saindēšanās gadījumu novērtēšanu, gan to ārstēšanu, gan arī ar saistīto potenciālo kaitējumu; minētās problēmas rada MD paracetamola neparedzamais izdalīšanās profils, farmakokinētiskais profils un grūtības izstrādāt un ieviest optimālu ārstēšanas protokolu, tāpēc saindēšanās gadījumi ar MD paracetamolu ir saistīti ar papildu komplikācijām. Eksperti arī norādīja, ka būtu nepieciešami atsevišķi ārstēšanas protokoli pārdozēšanas gadījumos ar TI paracetamolu, MD paracetamolu un nezināmiem preparātiem un ka esošās nomogrammas ir piemērotas tikai TI paracetamola preparātiem.

Papildus bažām, kuras tika izteiktas attiecībā uz MD preparātiem, kuros paracetamols ir vienīgā sastāvdaļa, eksperti secināja, ka paracetamola/tramadola kombinēto zāļu pārdozēšanas ārstēšana rada papildu problēmas. Tās ir saistītas ar tramadola drošības profilu (piemēram, konvulsijām, vemšanu), kuru grupa uzskatīja par ļoti iespējamām papildu problēmām, ārstējot pārdozēšanu ar ilgstošas darbības kombinētajām paracetamola un tramadola zālēm.

Procedūras gaitā visi reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) kā vienu no risku mazināšanas stratēģijām ieteica ieviest noteikumu, ka saindēšanās gadījumā neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestiem nekavējoties jāsaņemas ar valsts toksikoloģijas centriem. Tomēr nav skaidrs, vai šāds ieteikums būtu izpildāms un efektīvi samazinātu riskus visā ES, jo šie centri katrā ES dalībvalstī darbojas atšķirīgi. Turklāt visi RAĪ ierosināja veikt pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumu, lai apkopotu informāciju par paracetamola pārdozēšanas gadījumiem un optimizētu pārdozēšanas novērtēšanas pārvaldību. PRAC arī uzskatīja, ka, neskarot īstenojamības un efektivitātes problēmas, šādu pasākumu trūkumi nebūtu proporcionāli, jo īpaši uzsverot šo zāļu nelielās priekšrocības.

Farmakokinētiskā profila augstā variabilitāte, pārdozējot zāles, kuru sastāvā ir MD paracetamols, kā arī pastāvīgās neskaidrības attiecībā uz to, kādu preparātu (TI vai MD paracetamolu) un devu pacients ir uzņēmis, rada būtiskus drošības riskus attiecībā uz paracetamola pārdozēšanas ārstēšanu. Atsevišķam pacientam, kurš ir pārdozējis MD paracetamolu, tas nozīmē ilgāku un sarežģītāku saskarsmi ar

veselības aprūpes dienestiem un neskaidrību, vai ir iespējams saņemt piemērotu ārstēšanu. *PRAC* nevar pieņemt šādu neskaidrību, ņemot vērā ar paracetamola pārdozēšanu saistītās aknu toksicitātes smagumu. Arī protokols, kas balstīts uz sistemātisku ārstēšanu ar *NAC*, radītu situāciju, ka daudzi pacienti tiktu nepamatoti ārstēti vai pārmērīgi ārstēti ar *NAC*, kas ir neproporcionāli un nepieņemami, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības, piemēram, izsitumus, niezi, piesārtumu un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus (piemēram, nelabumu un vemšanu), kas saistās ar *NAC* lietošanu. Visas šīs neskaidrības un atklātie trūkumi attiecībā uz pacientiem, kuri ir pārdozējuši paracetamolu, būtiski apšaubā RAĪ ierosināto ieteikumu izpildāmību un uzticamību.

PRAC secināja, ka standarta režīms paracetamola saindēšanās ārstēšanai, tostarp nomogrammas izmantošana, kas ir bijusi piemērota hepatoksicitātes novēršanai pēc TI paracetamola pārdozēšanas, nav piemērota MD paracetamola preparātu pārdozēšanas gadījumiem. Lai arī tika atzīts, ka atkārtota un pacientam pielāgota plazmas paraugu ņemšana paracetamola līmeņa un aknu enzīmu noteikšanai kopā ar pielāgotu ārstēšanu ar *NAC* var būt pietiekoša, lai izvairītos no smagiem aknu bojājumiem, ja pacients tiek laicīgi nogādāts neatliekamās medicīniskās palīdzības iestādē, šobrīd pierādījumu trūkuma dēļ nav iespējams noteikt efektīvu un samērīgu pārdozēšanas protokolu šādai pārdozēšanai.

Turklāt efektīvu pasākumu noteikšanas un īstenošanas iespējamība visās ES dalībvalstīs ir apšaubāma tāpēc, ka divu specifisku protokolu pārvaldība ir sarežģīta un prasa ciešu uzraudzību (vairāk asins paraugu), un tāpēc, ka situāciju sarežģī neskaidrība par pacienta uzņemto paracetamola preparātu, un tas ir ļoti būtisks faktors, ņemot vērā riskus, kas rodas, ja netiek izmantots efektīvs ārstēšanas protokols, un drošības riskus, kas saistīti ar nepamatotu ārstēšanu ar *NAC*.

Neatkarīgi no pārskatītā pārdozēšanas ārstēšanas protokola iespējamības, *PRAC* nevar pieļaut to, ka pacienti tiek pakļauti šādam pārskatītam protokolam bez pietiekamiem pierādījumiem par tā efektivitāti. Šajā ziņā RAĪ ierosinājums gūt papildu pieredzi par šo ierosināto pārskatīto protokolu, veicot pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumu, netika atbalstīts.

Visi RAĪ ierosinātie papildu pasākumi, kuri samazinātu ar MD preparātu pārdozēšanu saistītos riskus, piemēram, atjaunināta zāļu lietošanas instrukcija, saziņa ar veselības jomas speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*), izglītojošie materiāli, recepšu medikamenta statuss, ierobežota iespēja pacientiem iegādāties zāles, kas fasētas pudelēs un lielos iepakojumos. Šos riska mazināšanas pasākumus, kuru mērķis ir samazināt aknu bojājumu risku pēc MD paracetamola preparātu pārdozēšanas vai paracetamola un tramadola kombinācijas pārdozēšanas *PRAC* neuzskatīja par pietiekoši efektīviem un uzticamiem. Jo īpaši tas attiecas uz apzinātu pārdozēšanu. Šīs zāles jau ir recepšu medikaments ES dalībvalstīs, izņemot Portugāli, tāpēc šis pasākums ietekmētu tikai Portugāli un nesamazinātu risku citās ES dalībvalstīs. Iepakojuma izmēra ierobežojums, lai arī sniegtu zināmu efektu, nepietiekami ierobežotu piekļuvi šīm zālēm, un ir maz ticams, ka tas novērstu pārdozēšanu, jo īpaši gadījumus, kad tā tiek veikta apzināti. Informatīvie pasākumi par pārdozēšanas risku (izglītojoši materiāli, lietošanas instrukcijas, marķējumi, *DHPC*) netika uzskatīti par pietiekoši efektīviem, lai novērstu pārdozēšanas gadījumus (jo īpaši apzinātas pārdozēšanas gadījumus), jo pacientiem un veselības aprūpes jomas profesionāļiem jau šobrīd ir pieejama plaša informācija.

Rezumējot — sarežģītais farmakokinētiskais profils pēc MD paracetamolu saturošu zāļu pārdozēšanas un fakts, ka standarta ārstēšanas protokols, kas tiek izmantots saindēšanās ar paracetamolu gadījumos, nav piemērots šīm zālēm, un ar paracetamola pārdozēšanu saistītie smagie hepatoksicitātes riski būtiski apdraud sabiedrības veselību Savienības līmenī.

Efektīvu pasākumu trūkums pārdozēšanas gadījumu novēršanai un neskaidrības attiecībā uz pārskatīto ārstēšanas protokolu iespējamību un efektivitāti attiecībā uz MD paracetamola pārdozēšanu visā ES, kā arī riski, kurus tie radītu pacientiem, rada būtiskas bažas. Tiek uzskatīts, ka drošības riski saistībā ar smagiem un potenciāli nāvējošiem aknu bojājumiem MD paracetamola preparātu pārdozēšanas gadījumā netiek pietiekoši mērā samazināti ar efektīviem riska mazināšanas pasākumiem, lai novērstu

konkrēto risku un pārvaldītu to brīdī, kad tas rodas. RAĪ ierosinātos riska mazināšanas pasākumus *PRAC* neuzskata par iespējamiem, efektīviem un proporcionāliem. Ņemot vērā iepriekš minēto, apzinātie drošības riski neatsver šo zāļu sniegtās priekšrocības attiecībā uz apstiprināto indikāciju ārstēšanu.

Tāpēc *PRAC* uzskata, ka modificētās darbības paracetamolu saturošo zāļu ieguvumu un risku attiecība vairs nav pozitīva.

Pārskatīšanas procedūra

Pēc *PRAC* 2017. gada septembrī pieņemtā ieteikuma divi RAĪ (*GSKCH* un *KRKA d.d.*, Novo mesto) ir pieprasījuši ieteikuma pārskatīšanu un iesnieguši detalizētu pārskatīšanas pamatojumu. Tika sasaukta otrā ekspertu grupa.

***PRAC* diskusija par detalizēto pārskatīšanas pamatojumu**

A. Paracetamola modificētās darbības tabletes

Ņemot vērā RAĪ iesniegto detalizēto pamatojumu, *PRAC* apstiprināja savu iepriekšējo nostāju, ka viena komponenta MD paracetamola klīniskās priekšrocības hronisko sāpju gadījumos ir ļoti vājas. Pierādījumi par efektivitāti akūtu sāpju gadījumos ir pamatotāki, tomēr klīniskā vajadzība pēc modificētas darbības preparāta ir mazāk svarīga, kā arī šo zāļu minētās priekšrocības šajā klīniskajā situācijā nav būtiskas. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* atļautajās indikācijās neatklāja nekādas būtiskas klīniskās priekšrocības, kuras būtu raksturīgas vienīgi MD preparātam.

Ņemot vērā RAĪ iesniegto pamatojumu, *PRAC* pārskatošanas posmā apsprieda pieejamos klīniskos pētījumus. *PRAC* atzina esošo pētījumu trūkumus, jo tie nebija izstrādāti tā, lai salīdzinātu devas nevis preparāta ietekmi uz neparedzamu farmakokinētisko profilu vai iznākumu. Pieejamie dati liecina, ka par pacientiem ar augstu hepatoksicitātes risku uzskata tos, kuriem ir augsta sākotnējā paracetamola koncentrācija. Lielākā daļa ziņoto smago pārdozēšanas gadījumu ar paracetamola MD preparātu ir notikuši, pārdozējot vairāk nekā 30 g paracetamola (ko *Marks et al*, 2017., uzskata par smagu pārdozēšanu). Dati no *Chiew* un kolēģu (2017.) veiktā pētījuma liecina, ka hepatoksicitāte samazinās, ārstējot pacientu vai nu ar aktivēto ogli, vai palielinātu *NAC* devu. Autori uzskata, ka neliela *NAC* devas palielināšana rada nebūtisku risku pacientiem ar augstu paracetamola līmeni.

Rumack-Matthew nomogramma tika izstrādāta attiecībā uz atsevišķu pārdozēšanu ar precīzi zināmu uzņemšanas laiku, kā arī ar to nevar precīzi novērtēt risku pēc atkārtotas pārdozēšanas, ilgstošas darbības zāļu akūtas pārdozēšanas vai tad, ja uzņemšanas laiks nav zināms, vai arī pacients tiek atvests vairāk nekā pēc 24 stundām. Ir aprakstīta novēlota absorbcija vai divas koncentrācijas virsotnes gan attiecībā uz TI, gan MD paracetamola preparātiem, atkarībā no iedzertās devas. *Rumack-Matthew* nomogrammas trūkumi jau ir apzināti, tāpēc tiek radīti citi ārstēšanas protokoli gadījumiem, kad notikusi vienlaicīga uzņemšana ar citām zālēm (jo īpaši tādām, kuras ietekmē kuņģa motoriku), vai gadījumiem, kad no pacientiem nevar iegūt informāciju (piemēram, nav zināms uzņemšanas laiks).

Turklāt ir izskatītas publikācijas, kurās aprakstītas pārdozēšanas gadījumu sērijas ar modificētas darbības paracetamolu Austrālijā, piemēram, *Graudins* un kolēģi (2010. un 2014.), un kuras sniedz informāciju par ārstēšanas protokolu ar *NAC* un papildinformāciju attiecībā uz paracetamola farmakokinētisko profilu MD preparāta pārdozēšanas gadījumos.

PRAC atzina nepieciešamību precīzāk raksturot risku (attiecības starp devu, koncentrāciju un toksicitāti), kā arī vajadzību atrisināt neskaidrības attiecībā uz tādu pacientu ārstēšanu, kuri ir pārdozējuši MD paracetamola zāles (piemēram, noteikt piemērotu līmeni, kad sākt ārstēšanu ar *NAC*, šīs ārstēšanas ilgumu un devas, kā arī paracetamola koncentrācijas noteikšanas reižu optimālo skaitu).

Šajā ziņā otrajā ekspertu grupas sanāksmē izteica viedokli, ka modelis, kuru šobrīd piedāvā RAĪ, nav pietiekams ierobežotās izlases un citu metodoloģisku problēmu dēļ. Lai risinātu neskaidrības attiecībā uz MD paracetamola preparātu pārdozēšanas gadījumu ārstēšanu, būtu nepieciešams mehānistisks modelis, kas ņemtu vērā citus attiecīgos faktoros (piemēram, paracetamola šķīdību, toksisko metabolītu kinētiku (*NAPQUL*) un *NAC*, ko izmanto kā pretindi). Tāpēc *PRAC* uzskata, ka, ņemot vērā izlases lielumu, kas nepieciešams, lai modelis būtu pietiekoši pamatots un atrisinātu esošās neskaidrības, šādu mehānistisku modeli nav iespējams izstrādāt saprātīgā laika periodā un pacienti tik un tā tiktu pakļauti MD paracetamola pārdozēšanas riskam.

Ir atzīts, ka pārdozēšanas gadījumu īpatsvars nav vienāds visās ES dalībvalstīs, atkarībā no dažādiem faktoriem (piemēram, juridiskā statusa, pretsāpju zāļu lietošanas paradumiem). Atkarībā no veselības aprūpes sistēmām dažādās ES dalībvalstīs atšķiras arī pārdozēšanas ārstēšanas vadlīnijas. Pieejamie dati skaidri apliecina, ka ārstēšana ar *NAC* nebūtu jāpārtrauc pirms ir noteikta papildu paracetamola koncentrācija un *ALT* vērtība. Gadījumos, kad nav zināma uzņemta deva vai uzņemšanas laiks, vai citas uzņemtās vielas, parasti nekavējoties tiek sākota ārstēšana ar *NAC*.

Zinātniskajās publikācijās tikai dažos pētījumos ir izskatīts tas, vai tiek ievērotas ārstēšanas vadlīnijas, un šie pētījumi pārsvarā attiecas uz TI preparātiem un galvenokārt Austrālijā. Tomēr *Carroll* un kolēģu (2015.g.) pētījumā, kurā tika apskatīta Apvienotajā Karalistē ieviesto pārdozēšanas ārstēšanas vadlīniju izmaiņu ietekme, atklāja, ka noteikts daudzums pacientu jau tiek ārstēti atkarībā no situācijas, neievērojot Apvienotajā Karalistē pieņemtās ārstēšanas vadlīnijas.

Pārskatīšanas laikā tika salīdzināta pārskatītā ārstēšanas protokola efektivitāte ar standarta pieņemto ārstniecības protokolu, kuru izmanto TI paracetamola pārdozēšanas ārstēšanai, lai novērstu ar paracetamolu saistīto hepatoksicitāti. Otrā *ad-hoc* ekspertu grupa diskutēja par MD paracetamola pārdozēšanas ārstēšanas modificētā modeļa un jauno vadlīniju efektivitāti, tomēr izlases lielums (100 pacienti) netika uzskatīts par pietiekamu. *PRAC* bija vienisprātis ar *ad-hoc* ekspertu grupas viedokli.

Lai arī esošās vadlīnijas par pārdozēšanas ārstēšanu varētu īstenot, *PRAC* uzskatīja, ka kopīga protokola izstrādes rezultātā atsevišķi pacienti tiktu pakļauti pārāk lielam *NAC* daudzumam un ar tā lietošanu saistītajiem riskiem (piemēram, hipersensitivitātei, tostarp anafilaktiskoajam šokam).

Kā vienu no riska mazināšanas stratēģijām RAĪ ieteica ieviest prasību, ka saindēšanās gadījumos neatliekamās medicīniskās palīdzības dienestiem nekavējoties jāsazinās ar valsts toksikoloģijas centriem. Tomēr nav skaidrs, vai šāds ieteikums būtu izpildāms un efektīvi samazinātu riskus visā ES, jo šie centri katrā ES dalībvalstī darbojas atšķirīgi.

Turklāt RAĪ ierosināja veikt pēcreģistrācijas uzraudzības pētījumu, lai iegūtu datus par pārdozēšanas gadījumiem ar MD paracetamolu un optimizētu pārdozēšanas ārstēšanu.

PRAC uzskatīja, ka iepriekš minēto ierosinājumu īstenojamība un efektivitāte ir apšaubāma un ka tie nebūtu efektīvi hepatoksicitātes risku mazināšanai pēc apzinātas vai neapzinātas pārdozēšanas. Pārskatīšanas procedūras gaitā *PRAC* izvērtēja arī pārējos ierosinātos riska mazināšanas pasākumus (piemēram, skolu programmas, iepakojumu veida un izmēra ierobežojumus, izglītojošos materiālus un tiešo saziņu veselības nozares speciālistiem), tomēr secināja, ka tie nebūtu nedz pietiekami, nedz piemēroti, lai adekvāti samazinātu apzinātas un neapzinātas pārdozēšanas riskus un ar tām saistīto hepatoksicitātes risku.

B. Tramadola/paracetamola ilgstošās darbības tabletes

RAĪ iesniedza zinātnisko publikāciju pārskatu, lai pamatotu tramadola/paracetamola MD preparāta lietošanas klīniskās priekšrocības atsāpīnāšanā. Tramadola/paracetamola MD tabletes ir paredzētas

vidēji smagu un smagu sāpju mazināšanai. Zinātnisko publikāciju pārskatā divas publikācijas bija visatbilstošākās, kurās *Lasko* ar kolēģiem (2012.) pētīja MD tramadola/paracetamola preparātu efektivitāti attiecībā uz akūtām sāpēm muguras lejasdaļā, bet *Lee* ar kolēģiem (2013.) — attiecībā uz hroniskām sāpēm muguras lejasdaļā. *PRAC* atzīst, ka MD preparāts var nodrošināt piemērotu sāpju kontroli un mazāks devu skaits samazina kļūdu varbūtību un paaugstina pacientu līdznesību. Tomēr, ņemot vērā ar šīm zālēm saistītos riskus, *PRAC* neatklāja norādes uz būtiskām klīniskajām priekšrocībām, kuras būtu raksturīgas tramadola/paracetamola MD preparātam.

Pārskatīšanas procesā tika sasaukta *ad-hoc* ekspertu grupas tikšanās, un eksperti secināja, ka vienīgie pacienti, kuri varētu gūt labumu no MD tramadola/paracetamola kombinētajām zālēm ir tie, kuri cieš no hroniskām sāpēm un miega traucējumiem sāpju dēļ. No otras puses, eksperti arī uzskatīja, ka šajos klīniskajos apstākļos nav pietiekamu pierādījumu, kas pamatotu tramadola/paracetamola MD preparāta pārākumu pār citiem ārstēšanas veidiem, kas ir pieejami šiem un citiem pacientiem. *PRAC* bija vienisprātis ar ekspertu grupas viedokli.

Tā kā šīm divām pacientu grupām ir dažāds stāvokļa smagums, iespējams, ka atšķiras arī suicidalitātes risks starp šīm divām pacientu grupām, kuras izmanto šo fiksētas devas kombinēto medikamentu ar tramadolu, nevis MD paracetamolu kā vienīgo medikamenta sastāvdaļu. Jāņem vērā tas, ka varētu pastāvēt arī tramadola ļaunprātīgu lietotāju apakšgrupa, kurā suicidalitātes risks ir atšķirīgs. Turklāt opioīdu sastāvdaļas klātbūtnes dēļ pastāv neapzinātas pārdozēšanas risks. Tika atzīmēts arī tas, ka *FDA* ir atzinusi paracetamola un opioīdu receptšu medikamentu kombinācijas radītos riskus un 2014. gada janvārī ieviesusi fiksētu paracetamola daudzumu, kas apstiprināts uz katru kombinētās devas vienību.

RAĪ atsaucās uz nelielo reģistrēto pārdozēšanas gadījumu skaitu ar fiksētas devas kombināciju. Tomēr tas jāskata perspektīvā ar ierobežoto izmantošanu.

Turklāt *PRAC* apstiprināja, ka, neraugoties uz atšķirīgām mērķa grupām un klīniskajiem apstākļiem, fiksētas devas MD paracetamola/tramadola kombinācijas var izraisīt pārdozēšanu, kas ir smaga, ņemot vērā paracetamola hepatoksicitātes risku un tramadola toksicitāti (piemēram, ietekmi uz centrālo nervu sistēmu, tostarp augstu krampju un nieru mazspējas risku). Šie pārdozēšanas gadījumi ir vēl grūtāk prognozējami un ārstējami nekā gadījumos, kad pārdozēts tikai MD paracetamols, un tas ir saistīts ar tramadola klātbūtni.

PRAC piekrita *ad-hoc* ekspertu grupas sanāksmes rezultātiem, kas tika sasaukta pārskatīšanas procesā, kurā eksperti secināja, ka nav iespējams ekstrapolēt farmakokinētisko profilu, kas izstrādāts paracetamolam kā vienīgajai sastāvdaļai, uz paracetamola/tramadola kombināciju. Lai risinātu neskaidrības attiecībā uz kombinēto zāļu pārdozēšanu, būtu nepieciešams atsevišķs modelis vielu kombinācijai, pamatojoties uz atbilstošiem datiem.

PRAC izskatīja arī citus RAĪ ierosinātos riska mazināšanas pasākumus attiecībā uz kombinēto zāļu pārdozēšanu, piemēram, lietošanas instrukcijas atjaunināšanu, iekļaujot spēcīgākus brīdinājumus attiecībā uz riska grupas pacientiem un vienlaicīgu lietošanu ar citām paracetamolu saturošām zālēm, *DHPC* un noteikta veida iepakojumu (proti, pudeļu) pieejamības ierobežošanu un pieejamo iepakojuma izmēru ierobežošanu (ne vairāk par 48 tabletēm). Lai gan nav ziņots ne par vienu pārdozēšanas gadījumu bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, *PRAC* atzīmēja, ka neapzinātas pārdozēšanas risks ar *Doreta SR* šo pacientu vidū ir minimāls gan tāpēc, ka šis medikaments bērniem tiek izrakstīts reti, gan arī tāpēc, ka iepakojums ir bērniem nepieejams. Kopumā ierosinātie pasākumi netika uzskatīti par pietiekamiem vai piemērotiem, lai adekvāti samazinātu apzinātas un neapzinātas pārdozēšanas risku. Attiecībā uz maza izmēra iepakojumiem, lai arī tas varētu būt efektīvs pieejamības ierobežošanas pasākums, tas nebūtu piemērots zālēm, kuras pārsvarā nepieciešamas hronisku sāpju mazināšanai.

Secinājumi par ieguvumu un risku attiecību pēc pārskatīšanas procedūras

Pēc visu iesniegto datu pārskatīšanas attiecībā uz MD paracetamola un MD paracetamola/tramadola zālēm, galvenokārt attiecībā uz apzinātas un neapzinātas pārdozēšanas risku saistībā ar minēto zāļu lietošanu, *PRAC* uzskatīja, ka ar pārdozēšanu saistītais smagais hepatoksicitātes risks, šo zāļu kompleksais farmakokinētiskais profils pēc pārdozēšanas, kura dēļ parastais paracetamola saindēšanās ārstēšanas protokols ir nepiemērots, rada būtisku risku sabiedrības veselībai Savienības līmenī. RAĪ iesniegtie iebildumi un ekspertu izteiktie viedokļi pārskatīšanas procesā apstiprināja visas *PRAC* bažas attiecībā uz komplekso farmakokinētisko profilu, kas ir novērots pārdozēšanas gadījumos, un to ārstēšanas iespējām.

PRAC apstiprināja savu nostāju, ka, lai labāk raksturotu šos riskus un mazinātu neskaidrības par pārdozēšanas gadījumu ārstēšanu, ir nepieciešama lielāka izlase, lai modelis būtu pietiekoši pamatots, un ka šādu mehānistisku modeli nebūtu iespējams izstrādāt saprātīgā laika periodā.

Pārskatīšanas procesā *PRAC* izvērtēja ierosinātos riska mazināšanas pasākumus un secināja, ka pastāv neskaidrības attiecībā uz to īstenojamību un efektivitāti, jo īpaši attiecībā uz pārskatītajiem MD pārdozēšanas ārstēšanas protokoliem visā ES, kā arī potenciālo kaitējumu pacientiem, kuri tiktu nepamatoti pakļauti *NAC* iedarbībai.

Tiek uzskatīts, ka smagie un potenciāli nāvējošie aknu bojājumi MD paracetamola un MD paracetamola/tramadola preparātu pārdozēšanas gadījumā netiek pietiekošā mērā samazināti ar efektīviem riska mazināšanas pasākumiem, lai novērstu konkrēto risku un pārvaldītu to brīdī, kad tas rodas. Ņemot vērā iepriekš minēto, tiek uzskatīts, ka šis risks ir būtiskāks nekā iespējamie ieguvumi apstiprinātajās indikācijās.

Tāpēc, ņemot vērā iepriekš minēto, tostarp apspriedes ar otro *ad-hoc* ekspertu grupu un RAĪ argumentāciju, kas tika izklāstīta detalizētajā pamatojumā un mutvārdu skaidrojumos, *PRAC* nolēma, ka ieguvumu un risku attiecība modificētas darbības paracetamolu un paracetamolu/tramadolu saturošām zālēm vairs nav pozitīva, un ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecības.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu par modificētas darbības paracetamolu saturošām zālēm (skatīt I pielikumu).
- *PRAC* atzīmēja, ka MD paracetamola efektivitāte, kad tas ir vienīgā sastāvdaļa vai kombinācijā ar tramadolu, ir dokumentēta reprezentatīvos akūtu un hronisku sāpju modeļos un ka vispārīgās paracetamola un arī tramadola sniegtās priekšrocības ir vispāratzītas. *PRAC* ņēma vērā MD zāļu noteiktās priekšrocības, kas saistītas ar dienā lietojamo tablešu skaita samazināšanu (trīs, nevis četras tabletes dienā attiecībā uz zālēm ar vienu sastāvdaļu un vienkāršots režīms — divas, nevis četras tabletes — attiecībā uz kombinētajām zālēm).
- *PRAC* izskatīja visus pieejamos datus, kas tika iesniegti attiecībā uz paracetamolu saturošu MD zāļu pārdozēšanu, tostarp apzinātu un neapzinātu pārdozēšanu. Minētie dati ietvēra atbildes, kuras rakstveida vai mutvārdu skaidrojumu laikā sniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ), pārskatīšanas pamatojumu, kuru iesniedza divi iesaistītie RAĪ, kā arī kā divu ekspertu grupu ieteikumus par saistītās ārstēšanas, atsāpīšanas un farmakokinētikas jomām, publicētos pētījumus un ziņojumus par pārdozēšanu. *PRAC* ņēma vērā arī paracetamola pārdozēšanas risku vispārējo pārvaldību gan ES, gan visā pasaulē.
- *PRAC* ņēma vērā ļoti mainīgo farmakokinētisko profilu pārdozēšanas gadījumos ar MD paracetamola preparātiem un to, ka neskaidrības saistībā ar pacienta uzņemot zāļu daudzumu un konkrēto preparātu apgrūtina efektīvu paracetamola toksicitātes risku samazināšanu.
- *PRAC* arī atzīmēja, ka papildus neskaidrībām par to, kā samazināt paracetamola toksicitātes risku, papildu grūtības attiecībā uz toksicitātes risku samazināšanu rada arī tramadola drošības profils (piemēram, ietekme uz centrālo nervu sistēmu, augsts krampju un nieru mazspējas risks) pēc pārdozēšanas ar ilgstošas darbības kombinētajām zālēm, kuru sastāvā ir paracetamols un tramadols.
- *PRAC* ņēma vērā arī ierosinātos risku mazināšanas pasākumus, lai samazinātu pārdozēšanas risku, veicot izglītojošus un komunikācijas pasākumus, kā arī samazinot pieejamību, un secināja, ka šie pasākumi nespētu pietiekami samazināt apzinātas un neapzinātas pārdošanas risku līdzi pieņemamam līmenim. Turklāt šos risku mazināšanas pasākumus, kuru mērķis būtu samazināt aknu bojājumu riskus pēc MD paracetamola preparātu vai MD paracetamola un tramadola kombinācijas pārdozēšanas, *PRAC* neuzskatīja par pietiekoši efektīviem un uzticamiem.
- Ņemot vērā pieejamos datus, tostarp detalizēto pamatojumu, kuru RAĪ iesniedza pārskatīšanas posma laikā, komiteja secināja, ka smagu aknu bojājumu risks pēc MD paracetamolu saturošu zāļu pārdozēšanas netiktu adekvāti samazināts tā, lai šo zāļu sniegtās priekšrocības attiecībā uz sāpju un drudža ārstēšanu būtu lielākas par radītajiem riskiem.

Tāpēc, ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* nolēma, ka ieguvumu un risku attiecība modificētas darbības paracetamolu saturošām zālēm vairs nav pozitīva, un ieteica apturēt šo zāļu reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, *PRAC* ieteica RAĪ iesniegt pierādījumus par proporcionāliem, īstenojamiem un efektīviem pasākumiem aknu bojājumu risku samazināšanai pēc modificētas darbības paracetamolu saturošu zāļu apzinātas vai neapzinātas pārdozēšanas.

Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupu (CMDh) nostāja

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CMDh* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

CMDh ņēma vērā dokumentus, kurus iesniedza viens no RAĪ (*KRKA d.d.*, Novo mesto), aizstāvot savas zāles, un nolēma, ka tie neietekmē *PRAC* secinājumus.

Vispārējais secinājums

Tādēļ *CMDh* uzskata, ka modificētas un ilgstošas darbības paracetamolu saturošu zāļu ieguvumu un risku attiecība nav pozitīva.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *CMDh* iesaka apturēt modificētas un ilgstošas darbības paracetamolu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības.

Lai atceltu modificētas un ilgstošas darbības paracetamolu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāiesniedz pierādījumi par proporcionāliem, īstenojamiem un efektīviem pasākumiem pārdozēšanas risku novēršanai un aknu bojājumu risku samazināšanai pēc modificētas darbības paracetamolu saturošu zāļu apzinātas vai neapzinātas pārdozēšanas.