



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018 г.  
EMA/109109/2018

## Продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване да бъдат временно спрени от пазара на ЕС

Препоръка, одобрена поради трудностите, свързани с лечението на предозирание

На 13 декември 2017 г. CMDh<sup>1</sup> одобри с мнозинство препоръка на Европейската агенция по лекарствата за временно спиране на продажбите на продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано или удължено освобождаване (които са предназначени бавно да освобождават парацетамол за по-дълъг период от време от обичайните продукти с незабавно освобождаване). Препоръката е направена от експертите на Агенцията по безопасност на лекарствата, Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

CMDh се съгласява с препоръката на Агенцията, че предимствата на продукт с по-продължително действие не превишават усложненията от лечението на предозирание на лекарството, тъй като процедурите за лечение за продукти с незабавно освобождаване не са подходящи за парацетамол с модифицирано освобождаване. В много случаи може да не е известно дали предозирание на парацетамол включва продукти с незабавно освобождаване или продукти с модифицирано освобождаване, което затруднява вземането на решение как следва да се лекува предозиранието.

CMDh отбелязва заключението на PRAC, че практически мерки за намаляване в достатъчна степен на риска за пациентите не са били идентифицирани. Освен това не е било възможно да се постигне съгласие относно изпълним и стандартизиран начин за адаптиране на лечението на предозирание в ЕС, така че да обхване както продуктите, съдържащи парацетамол с незабавно освобождаване, така и тези с модифицирано освобождаване. Следователно CMDh одобри препоръката на PRAC, че разрешенията за употреба за лекарства, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, прилагани самостоятелно или в комбинация с опиоидното лекарство трамадол, трябва да бъдат временно спрени.

Лекарствата ще останат временно спрени, освен ако дружествата, които притежават разрешенията за употреба, могат да представят доказателства за подходящи и практични мерки в рамките на ЕС, които да помогнат да се предотврати предозиранието с тези продукти и адекватно да се намалят рисковете.

---

<sup>1</sup> CMDh е регулаторен орган по лекарствените продукти, който представлява държавите — членки на Европейския съюз (ЕС), Исландия, Лихтенщайн и Норвегия.



Продуктите, съдържащи парацетамол, които не са засегнати от този преглед, ще продължат да бъдат достъпни както преди.

Тъй като решението на CMDh е одобрено с мнозинство, то е изпратено на Европейската комисия, която издава окончателно правно обвързващо решение, валидно в целия ЕС на 19.02.2018 г.

### **Информация за пациентите**

- Лекарствата, съдържащи парацетамол, които са предназначени да освобождават активната съставка за продължителен период от време (лекарства с модифицирано освобождаване), се изтеглят от пазара.
- Тези лекарства с модифицирано освобождаване се изтеглят от пазара поради трудностите, свързани с лечението на предозиране.
- Някои лекарства с модифицирано освобождаване се предлагат в комбинация с друг болкоуспокояващ лекарствен продукт, трамадол. Тези комбинирани продукти също се изтеглят.
- Ако приемате лекарства с модифицирано освобождаване, можете да продължите да го правите. Трябва, обаче, да говорите с Вашия лекар или фармацевт относно избора на най-добрия заместител, ако се нуждаете от по-нататъшно лечение след изчерпване на доставките.
- Обичайните лекарства, съдържащи парацетамол с „незабавно освобождаване“ на активната съставка не са засегнати от този преглед и ще продължат да бъдат достъпни както преди.
- Когато се прилага правилно и в препоръчаните дози, парацетамол е ефективен и безопасен при лечение на болка и повишена температура.
- Пациентите трябва да продължат да използват лекарства, съдържащи парацетамол, в съответствие с инструкциите в листовките, особено инструкциите за това колко да се приема.
- Трябва бързо да потърсите медицинска помощ, ако сте приемали или смятате, че може да сте приемали повече от препоръчаното количество от който и да е продукт, съдържащ парацетамол.

### **Информация за здравните специалисти**

- Парацетамол с модифицирано освобождаване (прилаган самостоятелно или в комбинация с трамадол) е изтеглен от пазара на ЕС, тъй като предозирането с продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, може да бъде непредсказуемо при техните фармакокинетики и сложно за лечение.
- Установените насоки за лечение на предозиране с парацетамол се основават на продукти с незабавно освобождаване и може да не са ефективни за лечение на предозиране с парацетамол с модифицирано освобождаване.
- Няма проблеми с препаратите, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, когато се използват в съответствие с тяхната информация за продукта. Пациентите могат безопасно да продължат лечението при одобреното показание и дози с което и да е оставащо количество. Лекарите трябва да обсъдят преминаването към подходяща алтернатива, ако е необходимо, след като се изчерпа снабдяването на пациентите.

- Докато продуктите с модифицирано освобождаване бъдат изтеглени от пазара, трябва да се обмислят адаптациите на стандартния протокол за предозирание с парацетамол. Въпреки че това трябва да се определи на местно ниво при консултация с местните информационни центрове за отравяния, следните общи насоки може да са от полза, освен ако местните насоки вече са адаптирани или вече препоръчват по-консервативен подход:
  - когато е известно или се предполага наличие на предозирание с  $\geq 10$  g парацетамол (или  $\geq 150$  mg/kg телесно тегло при деца), или когато дозата е неизвестна, лечението с антидот (N-ацетилцистеин, NAC) трябва да започне веднага, независимо от началното ниво на парацетамол в серума, тъй като серумното ниво на парацетамол след остро предозирание с продукти с модифицирано освобождаване може да достигне пик до 24 часа след поглъщането;
  - когато са били погълнати  $< 10$  g парацетамол и е известно времето на поглъщане, трябва да се вземат множество серумни проби за наличие на парацетамол на подходящи интервали (например 4, 6 и 8 часа след поглъщането). Трябва да се обмисли изследването на допълнителни проби, ако серумните концентрации на парацетамол не намаляват до ниски нива. Ако серумните нива на парацетамол надхвърлят номограмата за започване на лечението във всеки времеви момент, лечението с антидот (NAC) е показано;
  - ако времето за поглъщане не е известно или концентрацията на серумния парацетамол не може да бъде установена в рамките на 8 часа след предозирането, се препоръчва да се започне лечение с антидот (NAC), без да се чака наличие на серумни концентрации на парацетамол;
  - ако лечението с NAC е започнало, то трябва да се удължи след първия 21-часов NAC курс, ако нивото на парацетамол остане над границата на откриване (или повече от 10 mg/L) или ако ALT се увеличава (над 100 U/L) и трябва да продължи, докато парацетамолът бъде под границата на откриване (или 10 mg/L) или ако ALT падне под 100 U/L;
  - антидотът трябва да се дозира, както е препоръчано от местния информационен център за отравяния.

Препоръките на Агенцията се основават на преглед на наличните данни, включително ретроспективен фармакокинетичен и клиничен анализ на 53 случая на остро предозирание с парацетамол с модифицирано освобождаване от Шведския информационен център за отравяния<sup>1</sup>, който установи, че стандартният протокол за лечение, използващ единствено номограмата на Rumack-Matthew (или нейни вариации), базирана на конвенционалните форми на парацетамол, може да не е ефективен при предозирание с форми на парацетамол с модифицирано освобождаване. Максималната плазмена концентрация може да се появи по-късно и високите концентрации, особено след високи дози, могат да се запазят в продължение на няколко дни. Обичайните протоколи за вземане на проби и режими на лечение, използвани за лечение на предозирание с форми с незабавно освобождаване, следователно не са адекватни. Може да се наложи дозата на NAC да се увеличи и оптималното дозирание не е определено. Тези резултати потвърждават аналогична серия при австралийски случаи.<sup>2,3</sup>

Писмо, предоставящо допълнителна информация и съвети в случай на известно или предполагаемо предозирание с продукти, съдържащи парацетамол с модифицирано освобождаване, ще бъде разпространено до здравните специалисти, които се занимават с предозирането на парацетамол в засегнатите държави членки.

## Използвана литература

1. Salmonson H, Sjöberg G, Brogren J The standard treatment protocol for paracetamol poisoning may be inadequate following overdose with modified release formulation: a pharmacokinetic and clinical analysis of 53 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2017 Jun 23:1-6. doi: 10.1080/15563650.2017.1339887
2. Graudins A, Chiew A, Chan B. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol. *Intern Med J* 2010; **40**(1):72-6.
3. Graudins A. Overdose with modified-release paracetamol (Panadol Osteo®) presenting to a metropolitan emergency medicine network: a case series. *Emerg Med Australas* 2014; **26**(4): 398-402.

---

## Повече за лекарството

Парацетамол е широко използван в продължение на много години за облекчаване на болка и повишена температура при възрастни и деца. Продуктите, съдържащи парацетамол с незабавно освобождаване, са разрешени във всички държави — членки на ЕС, но не са включени в прегледа на ЕМА.

Продуктите, обхванати от този преглед, съдържат парацетамол за модифицирано освобождаване и са предназначени за приемане през устата и имат по-продължително действие. Те са налични в Белгия, Дания, Финландия, Гърция, Исландия, Люксембург, Нидерландия, Португалия, Румъния и Швеция под различни имена, включително Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 часа, Panodil 665 mg, Paratabs Retard и Pinex Retard.

Лекарствата с модифицирано освобождаване, съдържащи парацетамол с опиоиден болкоуспокояващ трамадол, се предлагат под имената Diliban Retard или Doreta SR в България, Чехия, Естония, Унгария, Исландия, Латвия, Литва, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Словения и Испания и тези лекарства също са обхванати от настоящия преглед.

## Повече за процедурата

Прегледът на парацетамол с модифицирано освобождаване е започнал на 30 юни 2016 г. по молба на Швеция, съгласно [член 31 от Директива 2001/83/ЕО](#).

Прегледът е проведен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC), комитетът отговорен за оценката на безопасността на лекарствата за хуманна употреба, който изготвя препоръки през септември 2017 г. Вследствие на искане от страна на дружествата, включени в прегледа, PRAC преразгледа и потвърди предишната си препоръка през декември 2017 г. Препоръките на PRAC са изпратени до Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), която прие становище. CMDh е орган, който представлява държавите членки на ЕС, както и Исландия, Лихтенщайн и Норвегия. Отговорен е за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствата, разрешени чрез национални процедури в ЕС.

Тъй като позицията на CMDh беше приета с мнозинство, тя беше изпратена на Европейската комисия, която я одобри и издаде правно обвързващо решение в целия ЕС.