



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.2.2018  
EMA/109109/2018

## Toimeainet modifitseeritult vabastavate paratsetamooli sisaldavate ravimite müügilubade peatamine Euroopa Liidus

Soovitus võeti vastu üleannustamise ravi keerukuse tõttu

13. detsembril 2017 võttis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm<sup>1</sup> häälteenamusega vastu Euroopa Ravimiameti soovitusel peatada paratsetamooli modifitseeritult või prolungeeritult vabastavate ravimite (mis on välja töötatud paratsetamooli vabastama pikema aja jooksul kui tavalised toimeainet kiiresti vabastavad ravimid) müügiload. Vastava soovitusel andsid ameti ravimiohutuse eksperdid – ravimiohutuse riskihindamise komitee.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustus ameti soovitusel, et pikatoimelisema ravimi eelised ei kaalunud üles ravimi üleannustamise raviga seotud probleeme, sest toimeainet kiiresti vabastavate ravimite üleannustamise korral kasutatavad raviprotseduurid ei ole paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite puhul asjakohased. Paljudel juhtudel ei pruugi teada olla, kas paratsetamooli üleannustamine on tekkinud toimeainet kiiresti vabastavate või modifitseeritult vabastavate ravimite kasutamisest, mis muudab üleannustamise ravitaktika otsustamise keerukaks.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis teadmiseks ravimiohutuse riskihindamise komitee järelduse, et praktilised abinõud, vähendamaks piisavalt riski patsiendi jaoks, ei ole identifitseeritud. Peale selle ei olnud ravimiohutuse riskihindamise komiteel võimalik kooskõlastada teostatavat ja standardiseeritud viisi üleannustamise raviks kogu Euroopa Liidus, mis hõlmaks nii paratsetamooli kiiresti kui modifitseeritult vabastavaid ravimeid. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis seega vastu ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel selliste ravimite müügilubade peatamise kohta, mis sisaldavad modifitseeritult vabanevat paratsetamooli kas üksi või kombinatsioonis opioidse ravimi tramadooliga.

Nende ravimite müügiload jäävad peatatuks seni, kuni müügilube hoidvad ettevõtted esitavad tõendusmaterjali asjakohaste ja praktiliste kogu Euroopa Liitu hõlmavate abinõude kohta, millega oleks võimalik aidata ennetada üleannustamist nende ravimitega ja adekvaatselt vähendada sellega seotud riske.

---

<sup>1</sup> Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike, Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav ravimite valdkonna reguleeriv organ.



Käesoleva läbivaatamismenetlusega hõlmamata paratsetamooli kiiresti vabastavaid ravimeid turustatakse nagu seni.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma arvamus võeti vastu hääلteenamusega, saadeti see Euroopa Komisjonile, kes tegi 19. veebruaril 2018 kogu Euroopa Liidus kehtiva lõpliku õiguslikult siduva otsuse.

### **Teave patsientidele**

- Turult võetakse tagasi sellised paratsetamooli sisaldavad ravimid, mis on välja töötatud vabastama toimeainet pika aja jooksul (toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimid).
- Kõnealused toimeainet modifitseeritult vabastavad ravimid eemaldatakse turult, sest nende ravimite üleannustamise ravi on keerukas.
- Mõnesid toimeainet modifitseeritult vabastavaid ravimeid turustatakse kombinatsioonis teise valuvaigisti tramadooliga. Turult eemaldatakse ka need kombinatsioonravimid.
- Kui te praegu kasutate kõnealuseid toimeainet modifitseeritult vabastavaid ravimeid, võite jätkata nende kasutamist, kuid peate oma arsti või apteekriga rääkima, et praegusele ravile leida parim asendus, mida saate hakata võtma pärast seda, kui teie ravimivaru otsa lõppeb.
- Käesolev läbivaatamismenetlus ei hõlma toimeainet kiiresti vabastavaid paratsetamooli sisaldavaid ravimeid ning neid turustatakse nagu seni.
- Õigel ja soovitatud annustes kasutamisel on paratsetamool valu ja palaviku raviks efektiivne ja ohutu.
- Patsiendid peavad jätkama paratsetamooli sisaldavate ravimite kasutamist vastavalt pakendi infolehel esitatud juhiste, järgides eriti juhiseid kasutatavate annuste kohta.
- Peate kohe pöörduma arsti poole, kui olete võtnud või arvate, et olete võtnud paratsetamooli sisaldavat ravimit soovitatust rohkem.

### **Teave tervishoiutöötajatele**

- Toimeainet modifitseeritult vabastavad paratsetamooli sisaldavad ravimid (kas üks või kombinatsioonis tramadooliga) eemaldatakse Euroopa Liidu turult, sest paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite üleannustamise korral võib paratsetamooli farmakokineetika olla prognoosimatu ning üleannustamise ravi keerukas.
- Paratsetamooli üleannustamise raviks heaks kiidetud suunised põhinevad toimeainet kiiresti vabastavatel ravimitel ning ei pruugi olla efektiivsed paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite üleannustamise raviks.
- Ravimi omaduste kokkuvõttele vastaval kasutamisel ei ole paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite kasutamisega seoses probleeme. Patsiendid võivad ohutult jätkata ravi heaks kiidetud näidustusel ja annustes, kasutades ära oma ravimivaru. Kui patsiendi ravimivaru lõpeb, peavad ravimite määravad vajadusel patsiendiga arutama sobivaid ravialternatiive.
- Seni, kuni paratsetamooli modifitseeritult vabastavad ravimid ei ole turult eemaldatud, peab kaaluma paratsetamooli üleannustamise standardprotokolli kohandamist. Kuigi standardprotokolli kohandamine peab toimuma kohalikul tasandil koostöös mürgistusteabekeskustega, võib kasulik

olla järgmine üldine suunis, välja arvatud juhul, kui kohalikud suunised on juba kohandatud või nendes juba soovitatakse konservatiivsemat lähenemist.

- Kui on teada üleannustamine  $\geq 10$  g paratsetamooliga (või lastel kogusega  $\geq 150$  mg kehakaalu kg kohta) või kahtlustatakse seda või kui annus ei ole teada, tuleb kohe alustada ravi antidoodiga (N-atsetüülsüsteiiniga) sõltumata algsest paratsetamoolisisaldusest vereseerumis, sest seerumi paratsetamoolisisaldus võib paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimite korral maksimaalse taseme saavutada kuni 24 tunni jooksul pärast sissevõtmist.
- Kui sisse on võetud  $< 10$  g paratsetamooli ja sissevõtmise aeg ei ole teada, peab sobivate ajavahemike järel (nt 4, 6 ja 8 tundi pärast sissevõtmist) seerumi paratsetamoolisisaldust määrama mitu korda. Kui seerumi paratsetamoolisisaldus ei lange madalatele väärtustele, võib kaaluda lisaproovide tegemist. Kui paratsetamooli kontsentratsioon seerumis ületab mis tahes ajahetkel annustamise nomogrammi väärtuse, on näidustatud ravi antidoodiga (N-atsetüülsüsteiiniga).
- Kui sissevõtmise aeg ei ole teada või kui seerumi paratsetamoolikontsentratsiooni ei ole võimalik määrata 8 tunni jooksul alates üleannustamisest, siis soovitatakse alustada ravi antidoodidga (N-atsetüülsüsteiiniga) enne seerumi paratsetamoolikontsentratsiooni määramist.
- Kui ravi N-atsetüülsüsteiiniga on alustatud, tuleb seda juhul, kui paratsetamoolisisaldus ületab tuvastuspiiri (või on suurem kui 10 mg/L) või kui ALT aktiivsus suureneb (üle 100 U/l), jätkata kauem kui esmane 21 tunni pikkune N-atsetüülsüsteiini manustamisskeem ette näeb, ning jätkata seni, kuni paratsetamoolisisaldus on alla tuvastuspiiri (või alla 10 mg/l) või kuni ALT aktiivsus langeb alla 100 U/l.
- Antidoodi annustamisel tuleb lähtuda kohaliku mürgistusteabekeskuse soovitustest.

Ameti soovitused põhinevad kättesaadavate andmete läbivaatamise tulemustel, kusjuures andmed hõlmasid Rootsi mürgistusteabekeskuse tehtud 53 paratsetamooli modifitseeritult vabastava ravimi ägeda üleannustamise juhu retrospektiivset farmakokineetilist ja kliinilist analüüsi,<sup>1</sup> milles leiti, et üksnes paratsetamooli tavapärasel ravimvormidel põhinevat Rumacki-Matthew' nomogrammi (või selle variante) kasutatav standardne raviprotokoll ei pruugi olla efektiivne paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimvormide üleannustamise juhtude ravis. Toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimite kasutamisel võib maksimaalne plasmakontsentratsioon saabuda hiljem ja suur kontsentratsioon võib eriti suurte annuste kasutamisel püsida mitu päeva. Toimeainet kiiresti vabastavate ravimvormide üleannustamise ravis kasutatavad tavapärased proovide võtmise ja ravi protokollid ei ole seega adekvaatsed. Vajalik võib olla N-atsetüülsüsteiini annuse suurendamine, kuid optimaalne annustamine ei ole välja selgitatud. Need tulemused kinnitavad Austraalia juhtumiseeria analüüsis saadud sarnaseid tulemusi<sup>2, 3</sup>.

Asjaomastes liikmesriikides paratsetamooli üleannustamise raviga seotud tervishoiutöötajatele saadetakse kiri, milles antakse lisainfot ja nõuandeid juhuks, kui on teada üleannustamine paratsetamooli modifitseeritult vabastavate ravimitega või kahtlustatakse seda.

## Viited

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.

---

## Lisateave ravimi kohta

Paratsetamooli on palju aastaid laialdaselt kasutatud valu ja palaviku leevendamiseks täiskasvanutel ja lastel. Toimeainet kiiresti vabastavad paratsetamooli sisaldavad ravimid on kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides heaks kiidetud, kuid need ei olnud hõlmatud Euroopa Ravimiameti käesoleva läbivaatamismenetlusega.

Käesolev läbivaatamismenetlus hõlmab paratsetamooli modifitseeritud vabastavaid ravimeid, mis on mõeldud suukaudseks kasutamiseks ja mille toimekestus on pikem. Neid ravimeid turustatakse Belgias, Islandil, Kreekas, Luksemburgis, Madalmaades, Portugalis, Rumeenias, Rootsis, Soomes ja Taanis erinevate nimetuste all, sealhulgas Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard ja Pinex Retard.

Toimeainet modifitseeritud vabastavaid ravimeid, mis sisaldavad paratsetamooli ja opioidset valuvaigistit tramadooli, turustatakse nimetuste Dilian Retard või Doreta SR all Bulgaarias, Eestis, Hispaanias, Islandil, Leedus, Lätis, Poolas, Portugalis, Rumeenias, Slovakkias, Sloveenias, Tšehhi Vabariigis ja Ungaris ning need ravimid on samuti kaasatud käesolevasse läbivaatamismenetlusesse.

## Lisateave menetluse kohta

Paratsetamooli modifitseeritud vabastavate ravimite läbivaatamine algas 30. juunil 2016 Rootsi taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Läbivaatamise tegi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee, kes koostas soovitusel septembris 2017. Pärast läbivaatamismenetluses osalevate ettevõtete taotlust tegi ravimiohutuse riskihindamise komitee taasläbivaatamise ja kinnitas detsembris 2017 oma eelnevaid soovitusi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on ELi liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ. See vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud ELis müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht võeti vastu häälteenamusega, saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht Euroopa Komisjonile, kes võttis vastu ELi-ülese õiguslikult siduva otsuse.