



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.2.2018
EMA/109109/2018

Parasetamolia säädellysti vapauttavat valmisteet kielletään EU:n markkinoilla väliaikaisesti

Suositus hyväksyttiin yliannostuksen hoidon vaikeuden vuoksi

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh)¹ hyväksyi 13. joulukuuta 2017 enemmistöpäätöksellä Euroopan lääkeviraston suosituksen kieltää väliaikaisesti parasetamolia säädellysti vapauttavien valmisteiden ja depotvalmisteiden (jotka on suunniteltu vapauttamaan parasetamolia hitaasti pidemmän ajan kuluessa kuin tavanomaiset parasetamolia välittömästi vapauttavat valmisteet) saattaminen markkinoille. Suosituksen antoi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka koostuu viraston lääketurvallisuuden asiantuntijoista.

CMDh oli samaa mieltä viraston kanssa siitä, että pidempivaikutteisen valmisteiden edut eivät olleet suuremmat kuin lääkeyliannostuksen hoitamiseen liittyvät komplikaatio, koska parasetamolia välittömästi vapauttavia valmisteita koskevat hoitomenettelyt eivät sovi parasetamolia säädellysti vapauttaville valmisteille. Usein ei ehkä tiedetä, onko parasetamolien yliannostus aiheutunut parasetamolia välittömästi vapauttavista vai säädellysti vapauttavista valmisteista, jolloin on vaikea tehdä päätös siitä, miten yliannostusta pitäisi hoitaa.

CMDh otti huomioon lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean päätelmän, että ei ole yksilöity käytännön toimenpiteitä, joilla voitaisiin vähentää riittävästi potilaille aiheutuvaa riskiä. Lisäksi oli osoittautunut mahdottomaksi sopia toteuttamiskelpoisesta ja yhdenmukaistetusta tavasta muuttaa yliannostuksen hoitoa koko EU:ssa niin, että se kattaisi sekä parasetamolia välittömästi vapauttavat että säädellysti vapauttavat valmisteet. Siten CMDh hyväksyi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen peruuttaa markkinointilupa väliaikaisesti lääkevalmisteilta, jotka sisältävät pitkävaikutteista parasetamolia joko yksin tai yhdessä lääkeopioaatti tramadolien kanssa.

Lääkkeiden markkinoille saattaminen keskeytetään siihen saakka, kunnes myyntiluvan saaneet yritykset pystyvät esittämään näyttöä asianmukaisista ja käytännöllisistä EU:n laajuisista toimenpiteistä, joilla ehkäistään näiden tuotteiden yliannostusta ja vähennetään riittävästi siihen liittyviä riskejä.

Tämä arviointi ei koske parasetamolia välittömästi vapauttavia valmisteita, eikä niiden saatavuuteen tule muutoksia.

Koska CMDh:n päätös hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki lopullisen oikeudellisesti sitovan päätöksen, joka tulee voimaan koko EU:ssa 19.2.2018.

¹ CMDh on lääkevalvontaelin, joka edustaa Euroopan unionin jäsenvaltioita, Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa.



Tietoa potilaille

- Parasetamolia sisältävät lääkevalmisteet, jotka on suunniteltu vapauttamaan vaikuttavaa ainetta pitkän ajan kuluessa (säädellysti vapauttavat lääkkeet), vedetään pois markkinoilta.
- Nämä säädellysti vapauttavat lääkkeet vedetään pois markkinoilta, koska yliannostuksia on vaikea hoitaa.
- Joitakin säädellysti vapauttavia lääkkeitä on saatavilla yhdessä toisen kipulääkkeen, tramadolin, kanssa. Myös nämä yhdistelmävalmisteet vedetään markkinoilta.
- Jos käytät säädellysti vapauttavia lääkkeitä, voit jatkaa käyttöä. Sinun täytyy kuitenkin kysyä lääkäriltä tai apteekista sopivaa korvaavaa valmistetta, jos hoitoa on jatkettava nykyisen lääkkeesi loputtua.
- Tämä arviointi ei koske tavanomaisia, parasetamolia välittömästi vapauttavia lääkkeitä, eikä niiden saatavuuteen tule muutoksia.
- Oikein ja suositeltuina annoksina käytettynä parasetamoli on tehokas ja turvallinen kivun ja kuumeen hoitoon.
- Potilaiden tulisi jatkaa parasetamolia sisältävien lääkkeiden käyttöä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti ja etenkin noudattaa annosteluohjeita.
- Käänny viipymättä lääkärin puoleen, jos olet ottanut tai luulet ottaneesi enemmän kuin suositellun määrän mitä tahansa parasetamolia sisältävää valmistetta.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Pitkävaikutteinen parasetamoli (yksin tai yhdessä tramadolin kanssa) vedetään pois EU:n markkinoilta, koska parasetamolia säädellysti vapauttavien valmisteiden yliannostukset voivat olla farmakokineettisesti ennakoimattomia ja monimutkaisia hoitaa.
- Parasetamolin yliannostusta koskevat vakiintuneet hoito-ohjeet on laadittu parasetamolia välittömästi vapauttavien valmisteiden pohjalta, eivätkä ne välttämättä ole tehokkaita pitkävaikutteisen parasetamolin yliannostuksen hoitoon.
- Parasetamolia säädellysti vapauttaviin valmisteisiin ei liity ongelmia, kun niitä käytetään tuotetietojen mukaisesti. Potilaat voivat jatkaa hoitoa turvallisesti hyväksytyjen ohjeiden ja annostusohjeiden mukaisesti niin kauan kuin lääkettä on jäljellä. Lääkärien olisi tarvittaessa keskusteltava potilaan kanssa sopivaan vaihtoehtoon siirtymisestä, kun potilaan lääke loppuu.
- Ennen kuin säädellysti vapauttavat valmisteet on poistettu markkinoilta, olisi harkittava muutoksia parasetamolin yliannostusta koskevaan vakioprotokollaan. Vaikka tästä pitäisi päättää paikallisella tasolla paikallisia myrkytystietokeskuksia kuullen, seuraavista yleisohjeista voi olla apua, ellei paikallisia ohjeita ole jo mukautettu tai ellei niissä jo suositella konservatiivisempaa toimintatapaa:
 - Jos on tiedossa tai epäillään ≥ 10 gramman parasetamolin yliannostusta (tai lapsilla ≥ 150 mg painokiloa kohden) tai jos annos ei ole tiedossa, antidootihoito (N-asetyylikysteiniini, NAC) olisi aloitettava välittömästi riippumatta seerumin parasetamolista lähtötilanteesta, koska säädellysti vapauttavien valmisteiden akuutin yliannostuksen jälkeen seerumin parasetamoli voi olla korkeimmillaan vasta 24 tunnin kuluttua nielemisestä.
 - Jos on nieltä alle 10 grammaa parasetamolia ja tästä kulunut aika on tiedossa, seerumista olisi otettava useita parasetamolinäytteitä sopivin väliajoin (esimerkiksi 4, 6 ja 8 tunnin kuluttua

nielemisestä). Lisänäytteiden ottoa olisi harkittava, jos seerumin parasetamolipitoisuudet eivät laske alhaiselle tasolle. Jos seerumin parasetamoli ylittää hoidon nomogrammin missä tahansa aikajanan kohdassa, on aloitettava antidoottihoito (NAC).

- Jos nielemisestä kulunut aika ei ole tiedossa tai seerumin parasetamolipitoisuutta ei saada selville kahdeksan tunnin kuluessa yliannostuksesta, on suositeltavaa aloittaa antidoottihoito (NAC) eikä odottaa seerumin parasetamolipitoisuuden selviämistä.
- Jos NAC-hoito on aloitettu, sitä olisi jatkettava ensimmäisen 21 tunnin hoitajakson jälkeen, jos parasetamolipitoisuus on edelleen havaintorajan yläpuolella (tai yli 10 mg/l) tai jos alaniinitransferaasipitoisuus (ALT) nousee (yli 100 U/l), ja se olisi lopetettava vasta, kun parasetamolipitoisuus on havaintorajan alapuolella (tai 10 mg/l) tai kun ALT laskee alle 100 U/l.
- Antidootti olisi annosteltava paikallisen myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

Viraston suositukset perustuvat saatavilla olevien tietojen arviointiin, mukaan lukien Ruotsin myrkytystietokeskuksen farmakokineettinen ja kliininen jälkianalyysi 53:sta pitkävaikutteisen parasetamolin akuutista yliannostustapauksesta¹, jossa todettiin, että vakiohoitoprotokolla, jossa käytetään yksinomaan tavanomaisiin parasetamolilääkemuotoihin perustuvaa Rumack-Matthew-nomogrammia (tai sen variaatioita), ei välttämättä ole tehokas säädellysti vapauttavien parasetamolilääkemuotojen yliannostuksen hoidossa. Plasman huippupitoisuus voi ilmetä vasta myöhemmin, ja pitoisuudet voivat säilyä korkeina jopa useita päiviä varsinkin suurten annosten ottamisen jälkeen. Lääkeainetta välittömästi vapauttavien lääkemuotojen yliannostuksen hoitoon tarkoitettujen tavanomaisten säännöiden ja niiden sisältämät näytteenotto- ja hoito-ohjeet eivät siksi ole riittäviä. NAC-annosta on ehkä lisättävä, eikä optimaalista annostusta ole määritetty. Vastaavien tapausten sarja Australiasta vahvistaa nämä tulokset.^{2,3}

Terveydenhuollon ammattilaisille, joiden työhön parasetamolin yliannostustapaukset liittyvät asianomaisissa jäsenvaltioissa, lähetetään kirje, jossa annetaan lisätietoja ja neuvoja tunnistettujen tai epäiltyjen parasetamolia säädellysti vapauttavien valmisteiden yliannostustapausten varalle.

Viitteet

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)*. 23.6.2017: 1–6. doi: 10.1080/15563650.2017.1339887
2. Gaudins 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. Gaudins 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.

Lisätietoa lääkevalmisteesta

Parasetamolia on käytetty laajalti vuosien ajan kivun lievitykseen ja kuumeen alentamiseen aikuisilla ja lapsilla. Parasetamolia välittömästi vapauttavat valmisteet on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, mutta niitä ei ole sisällytetty Euroopan lääkeviraston arviointiin.

Valmisteet, joita tämä arviointi koskee, sisältävät pitkävaikutteista parasetamolia, on tarkoitettu otettaviksi suun kautta ja vaikuttavat pidempään. Niitä on saatavilla Alankomaissa, Belgiassa, Islannissa, Kreikassa, Luxemburgissa, Portugalissa, Romaniassa, Ruotsissa, Suomessa ja Tanskassa useilla nimillä, kuten Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard ja Pinex Retard.

Säädellysti vapauttavia lääkevalmisteita, jotka sisältävät parasetamolia ja opiaattikipulääke tramadolia, on saatavilla nimellä Diliban Retard tai Doreta SR Bulgariassa, Espanjassa, Islannissa, Latviassa, Liettuassa, Portugalissa, Puolassa, Romaniassa, Slovakiassa, Sloveniassa, Tšekissä, Unkarissa ja Virossa, ja tämä arviointi kattaa myös nämä lääkevalmisteet.

Lisätietoa menettelystä

Pitkävaikutteista parasetamolia koskeva arviointi aloitettiin 30. kesäkuuta 2016 Ruotsin pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan](#) nojalla.

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta suosituksia syyskuussa 2017. Arviointiin osallistuneiden yritysten pyynnöstä PRAC tarkasteli aiempia suosituksiaan uudelleen ja vahvisti ne joulukuussa 2017. PRAC:n suositukset lähetettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinaattiryhmälle (CMDh, ihmislääkkeet), joka antoi asiasta lausunnon. CMDh on elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita, Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa niiden lääkevalmisteiden yhdenmukainen turvallisuuden taso, jotka on hyväksytty kansallisissa menettelyissä EU:ssa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki asiasta EU:n laajuisen oikeudellisesti sitovan päätöksen.