



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018.02.19.
EMA/109109/2018

Módosított hatóanyagleadású paracetamol-tartalmú készítmények felfüggesztése az uniós piacon

A javaslatot jóváhagyták a túladagolás kezelésénél felmerülő nehézségek miatt

2017. december 13-án a CMDh¹ többségi támogatással jóváhagyta az Európai Gyógyszerügynökség javaslatát a módosított vagy nyújtott hatóanyagleadású, paracetamolt tartalmazó készítmények (amelyeket úgy terveztek, hogy belőlük a paracetamol lassan, hosszabb idő alatt szabaduljon fel a szokásos azonnali hatóanyagleadású termékekhez képest) forgalomba hozatalának felfüggesztéséről. A javaslatot az Ügynökség gyógyszerbiztonsági szakértői, a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) tették.

A CMDh egyetértett az Ügynökség javaslatával abban a tekintetben, hogy a hosszú hatástartamú készítmények előnyei nem haladták meg a gyógyszer túladagolásának kezeléséből származó szövődményeket, mivel az azonnali hatóanyagleadású készítményekre vonatkozó kezelési eljárások nem megfelelőek a módosított hatóanyagleadású paracetamol vonatkozásában. Számos esetben nem ismert, hogy a paracetamol-túladagolás hátterében azonnali hatóanyagleadású, vagy módosított hatóanyagleadású készítmény áll, ami megnehezíti annak eldöntését, hogy hogyan kellene a túladagolást kezelni.

A CMDh tudomásul vette a PRAC következtetését, amely szerint nem azonosítottak olyan gyakorlati módszereket, amelyekkel a betegek kockázatát hatékonyan csökkenteni lehetne. Továbbá nem bizonyult lehetségesnek egy megvalósítható és standardizált mód elfogadása, amelyhez igazítani lehetne a túladagolás kezelését az egész unióban olyan módon, hogy az azonnali és a módosított hatóanyagleadású készítményekre is vonatkoztatható legyen. A CMDh ezért jóváhagyta a PRAC javaslatát arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket a módosított hatóanyagleadású paracetamolt tartalmazó gyógyszerek tekintetében, önmagukban vagy az ópiátszármazék tramadollal kombináltan alkalmazva, fel kell függeszteni.

A gyógyszer felfüggesztve marad, amíg a forgalomba hozatali engedélyre jogosult vállalatok bizonyítékkal tudnak szolgálni egy megfelelő és gyakorlati, EU-szerte alkalmazható módszerre vonatkozóan, amely segít megelőzni ezen készítmények túladagolását és megfelelően csökkenti ennek kockázatát.

¹ A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő gyógyszer szabályozó hatóság.



Az azonnali hatóanyagleadású paracetamol-készítmények, amelyeket ez a felülvizsgálat nem érint, továbbra is forgalomban maradnak.

Mivel a CMDh álláspontját többségi szavazással fogadták el, az továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely elfogadta azt, és 2018.02.19-én az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot hozott.

Tájékoztató a betegek számára

- Azokat a paracetamol gyógyszereket, amelyeket úgy terveztek meg, hogy a hatóanyaguk hosszú időn keresztül szabaduljon fel (módosított hatóanyagleadású gyógyszerek) visszavonják a piacról.
- Ezeket a módosított hatóanyagleadású gyógyszereket azért vonják ki a piacról, mert a túladagolás kezelése nehézségekbe ütközik.
- Néhány módosított hatóanyagleadású gyógyszer egy másik fájdalomcsillapítóval, a tramadollal kombinációban kapható. Ezeket a kombinációs készítményeket szintén visszavonják.
- Amennyiben Ön módosított hatóanyagleadású gyógyszert szed, a továbbiakban is szedheti. Azonban beszélnie kell kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a legjobb helyettesítő kezeléstről, amennyiben a készletének elfogyását követően további kezelésre van szüksége.
- Az azonnali hatóanyagleadású paracetamol-készítmények, amelyeket ez a felülvizsgálat nem érint, továbbra is forgalomban maradnak.
- Ha helyesen és a javasolt adagban alkalmazzák, a paracetamol hatékony és biztonságos a fájdalom és a láz kezelésében.
- A betegeknek folytatniuk kell a paracetamol gyógyszerek alkalmazását a betegtájékoztatókban foglalt utasítások szerint, különös tekintettel azokra, amelyek a beveendő mennyiségre vonatkoznak.
- Sürgősen forduljon orvoshoz tanácsért, amennyiben az ajánlott mennyiségnél többet vett be, vagy úgy gondolja, hogy többet vehetett be bármelyik, paracetamolt tartalmazó készítményből.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A módosított hatóanyagleadású paracetamolt (magában vagy tramadollal kombináltan) visszavonják az uniós piacról, mivel a túladagolás a módosított hatóanyagleadású paracetamol készítményekkel a farmakokinetikájukat tekintve kiszámíthatatlan lehet, és a kezelése bonyolult.
- A paracetamol-túladagolásra felállított kezelési irányelvek az azonnali hatóanyagleadású készítményekre vonatkoznak, és nem biztos, hogy hatékonyak a módosított hatóanyagleadású paracetamol túladagolásának kezelésében.
- Nincs probléma a módosított hatóanyagleadású paracetamol készítményekkel, amikor a terméktájékoztatóban foglaltaknak megfelelően alkalmazzák. A betegek biztonsággal folytathatják a kezelést a jóváhagyott javallatban és dózisban a megmaradt készletük erejéig. A készítményt felíró orvosoknak meg kell beszélniük, hogy szükség esetén milyen megfelelő alternatívára váltsanak, amikor a betegek készletei elfognak.
- Amíg a módosított hatóanyagleadású készítményeket kivonják a piacról, a paracetamol-túladagolás szabványos protokolljának módosítását fontolóra kell venni. Bár ezt helyi szinten, a helyi Mérgezési Információs Központtal történt egyeztetést követően kell meghatározni, a következő általános

irányelv hasznos lehet, kivéve, ha már elfogadtak egy helyi irányelvet, vagy ha az már javasolt egy konzervatívabb megközelítést:

- amikor ≥ 10 g paracetamol-túladagolás (vagy ≥ 150 mg/testtömegkilogramm gyermekek esetében) ismert vagy gyanított, vagy amikor a dózis ismeretlen, az antidótum (N-acetilcisztein, NAC) adását azonnal meg kell kezdeni függetlenül a kezdeti szérumban paracetamolszinttől, mivel a módosított hatóanyagleadású készítményekkel történt mérgezést követően a szérumban paracetamolszint a lenyelést követő 24 órán belül tetőzhet;
- amikor < 10 g paracetamol került a szervezetbe és a lenyelés óta eltelt idő ismert, többszöri mintavétel szükséges a szérumban paracetamolszint meghatározására, megfelelő időközönként (pl. a lenyelés után 4, 6 és 8 órát követően). További mintavételt fontolóra kell venni, amennyiben a szérumban paracetamol-koncentráció nem csökken alacsony értékekre. Amennyiben a szérumban paracetamolszint bármely időpontban meghaladja a kezelésre vonatkozó nomogramot, az antidótum (NAC) adása javallt;
- amennyiben a lenyelés óta eltelt idő ismeretlen, vagy a paracetamol szérumban koncentrációját nem tudják meghatározni a túladagolás első 8 órájában, javasolt anélkül megkezdeni az antidótum (NAC) adását, hogy megvárják, míg ismertté válik a paracetamol szérumban koncentrációja;
- amennyiben a NAC adását megkezdték, az első 21-órás NAC-kúrát követően is folytatni kell ha a paracetamolszint a kimutatási határ (vagy 10 mg/L) fölött marad, vagy ha az ALAT emelkedik (100 U/L fölé), és folytatni kell, amíg a paracetamol a kimutatási határ (vagy 10 mg/L) alá megy, vagy amíg az ALAT 100 U/L alá esik;
- az antidótumot a helyi Mérgezési Információs Központ javaslata szerint kell adagolni.

Az Ügynökség javaslatai a rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatán alapulnak, többek között egy, a svéd mérgezési információs központtól származó, 53 módosított hatóanyagleadású paracetamol akut túladagolás eset retrospektív farmakokinetikai és klinikai elemzésén, amely kimutatta, hogy az általános kezelési protokoll, amely kizárólag a hagyományos paracetamol-készítményekre vonatkozó Rumack-Matthew nomogramot (vagy ennek változatait) használja, nem biztos, hogy hatékony a módosított hatóanyagleadású paracetamol-készítményekkel történt túladagolás esetén. A maximális plazmakoncentráció lehet, hogy később alakul ki, és a magas koncentrációk, különösen a nagyon nagy adagok bevitelét követően, több napig is tarthatnak. Az azonnali hatóanyagleadású készítményekkel történt túladagolás kezelésében alkalmazott mintavételre és a kezelési rendre vonatkozó általános protokollok ezért nem megfelelőek. A NAC dózisének lehet, hogy emelni kell, és az optimális adagolást eddig nem határozták meg. Ezek az eredmények megerősítik egy hasonló ausztrál esetsorozat eredményeit.^{2,3}

Egy további információt és tanácsokat tartalmazó levelet fognak kiküldeni a módosított hatóanyagleadású paracetamolt tartalmazó készítmények ismert vagy gyanított túladagolására vonatkozóan azoknak az egészségügyi dolgozóknak a részére, akik a paracetamol-túladagolást kezelik az érintett tagállamokban.

Referenciák

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.

További információk a gyógyszeréről

A paracetamolt évek óta széles körben alkalmazzák a fájdalom és a láz csillapítására felnőttek és gyermekek esetében. A paracetamolt tartalmazó azonnali hatóanyagleadású készítmények minden EU-tagállamban engedélyezettek, de nem tartoznak az EMA felülvizsgálatának hatálya alá.

Az ezen felülvizsgálat alá tartozó készítmények olyan paracetamolt tartalmaznak, amelyet módosított hatóanyagleadású, szájon át történő alkalmazásra szántak, valamint hosszabb hatástartammal rendelkezik. Kaphatók Belgiumban, Dániában, Finnországban, Görögországban, Izlandon, Luxemburgban, Hollandiában, Portugáliában, Romániában, valamint Svédországban különböző nevek alatt, például Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard és Pinex Retard.

A paracetamolt tartalmazó módosított hatóanyagleadású gyógyszerek a tramadol nevű opioid fájdalomcsillapítóval kombináltan a Diliban Retard vagy Doreta SR nevek alatt kapható Bulgáriában, Csehországban, Észtországban, Magyarországon, Izlandon, Lettországon, Litvániában, Lengyelországban, Portugáliában, Romániában, Szlovákiában, Szlovéniában és Spanyolországban, és ezek a gyógyszerek szintén a felülvizsgálat hatálya alá tartoznak.

További információk az eljárásról

A módosított hatóanyagleadású paracetamol felülvizsgálata Svédország kérelme alapján 2016. június 30-án kezdődött a [2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján](#).

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottsága végezte, amely 2017 szeptemberében egy sor ajánlást adott ki. A felülvizsgálatban érintett vállalatok kérésére a PRAC 2017 decemberében újból megvizsgálta, majd megerősítette korábbi javaslatát. A PRAC ajánlásait továbbították az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoportnak (CMDh), amely egy álláspontra fogadott el. A CMDh az Európai Unió (EU) tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az Unióban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért felelős.

Mivel a CMDh az álláspontra többségi határozattal fogadta el, a CMDh álláspontra az Európai Bizottságnak továbbították, amely a véleményt elfogadta és jogilag kötelező határozatot hozott az egész Európai Unióra vonatkozóan.