



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018 m. vasario 19 d.
EMA/109109/2018

Laikiniai stabdomas modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, platinimas ES rinkoje

Rekomendacijai pritarta, atsižvelgiant į sunkumus, susijusius su veiksmais perdozavimo atveju

2017 m. gruodžio 13 d. Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo darbo grupės (*CMD(h)*)¹ posėdyje balsų dauguma buvo patvirtinta Europos vaistų agentūros rekomendacija laikinai sustabdyti prekybą modifikuoto ar pailginto atpalaidavimo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra paracetamolio (šiuose vaistiniuose preparatuose esantis paracetamolis atpalaiduojamas lėtai per ilgesnį laikotarpį nei įprasti greito atpalaidavimo vaistiniai preparatai). Rekomendaciją pateikė agentūros vaistų saugos specialistai – Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC).

CMD(h) pritarė agentūros nuomonei, kad ilgiau veikiančio vaistinio preparato nauda nėra didesnė už sunkumus, susijusius su veiksmis vaisto perdozavimo atveju, nes apsinuodijimo greito atpalaidavimo vaistiniais preparatais gydymo procedūros nėra tinkamos modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio perdozavimo atvejais. Daugeliu atvejų gali būti neaišku, ar paracetamolio perdozavęs pacientas vartojo greito atpalaidavimo, ar modifikuoto atpalaidavimo vaistinius preparatus, ir dėl to gali būti sunku nuspręsti, kokių veiksmų imtis perdozavimo atveju.

CMD(h) atkreipė dėmesį į PRAC išvadą, kad nėra numatytos praktinių priemonių, kurios padėtų pakankamai sumažinti pacientams kylančią riziką. Be to, nepavyko susitarti dėl tinkamo ir standartizuoto būdo nustatyti visoje ES galiojančią tvarką dėl veiksmų perdozavimo atveju, kuri būtų taikoma tiek greito atpalaidavimo, tiek modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų atvejais. Todėl *CMD(h)* patvirtino PRAC rekomendaciją, kad turėtų būti sustabdytas vaistų, kurių sudėtyje yra modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio (vieno arba kartu su opioidiniu vaistu tramadolu), registracijos pažymėjimų galiojimas.

Vaistų registracijos pažymėjimų galiojimas liks sustabdytas, kol įmonės, kurioms išduotas vaisto registracijos pažymėjimas, galės pateikti įrodymų apie visoje ES galiojančias tinkamas ir praktines priemones, padedančias išvengti šių vaistinių preparatų perdozavimo ir atitinkamai sumažinti perdozavimo riziką.

¹ *CMD(h)* – tai vaistų reguliavimo institucija, atstovaujanti Europos Sąjungos (ES) valstybėms narėms, Islandijai, Lichtenšteiniui ir Norvegijai.



Greito atpalaidavimo paracetamolio preparatų, kuriems ši peržiūra netaikoma, ir toliau bus galima įsigyti, kaip anksčiau.

Kadangi *CMD(h)* sprendimui buvo pritarta balsų dauguma, šis sprendimas buvo nusiųstas Europos Komisijai, kuri 2018 m. vasario 19 d. paskelbė visoje ES teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Informacija pacientams

- Iš rinkos išimami vaistai su paracetamoliu, kurių veiklioji medžiaga atpalaiduojama per ilgą laikotarpį (modifikuoto atpalaidavimo vaistai).
- Šie modifikuoto atpalaidavimo vaistai išimami iš rinkos dėl sunkumų, susijusių su veiksmais perdozavimo atveju.
- Kai kurie modifikuoto atpalaidavimo vaistai derinami su kitu vaistu nuo skausmo tramadoliu. Šio derinio vaistiniai preparatai taip pat išimami iš rinkos.
- Jeigu vartojate modifikuoto atpalaidavimo vaistus, galite juos vartoti ir toliau. Tačiau, jeigu jums reikės tęsti gydymą, pasibaigus turimiems vaistams turėsite kreiptis į savo gydytoją ar vaistininką, kad parinktų jums geriausią šio vaisto pakaitalą.
- Įprastiems greito atpalaidavimo vaistams su paracetamoliu ši peržiūra netaikoma ir juos toliau bus galima įsigyti, kaip anksčiau.
- Jei paracetamolis vartojamas teisingai ir rekomenduojamomis dozėmis, juo galima veiksmingai ir saugiai malšinti skausmą ir mažinti karščiavimą.
- Pacientai, toliau vartodami vaistus su paracetamoliu, turėtų atsižvelgti į pakuotės lapelyje pateiktus nurodymus, ypač į vaisto dozavimo nurodymus.
- Jeigu pavartojote arba manote, kad pavartojote, didesnę nei rekomenduojama bet kokio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra paracetamolio, dozę, turėtumėte skubiai kreiptis į gydytoją.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Modifikuoto atpalaidavimo paracetamolis (vienas arba derinyje su tramadoliu) pašalinamas iš ES rinkos, nes modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio vaistinių preparatų perdozavimo atveju jų farmakokinetika gali būti nenuspėjama ir gali būti sudėtinga nuspręsti, kokių veiksmų imtis perdozavimo atveju.
- Patvirtintos paracetamolio perdozavimo gydymo gairės grindžiamos greito atpalaidavimo vaistinių preparatų atveju taikoma praktika, bet šios gairės gali būti neveiksmingos gydant modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio perdozavimą.
- Dėl modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų problemų nekyla, kai vaistiniai preparatai vartojami atsižvelgiant į preparato informacinius dokumentus. Pacientai gali saugiai toliau gydytis likusiais turimais vaistais pagal patvirtintas indikacijas ir dozes. Vaistą skiriantys gydytojai turėtų aptarti, kokį kitą tinkamą vaistinį preparatą prireikus galėtų vartoti pacientai pasibaigus jų turimiems vaistams.
- Iki tol, kol modifikuoto atpalaidavimo vaistiniai preparatai bus pašalinti iš rinkos, vertėtų apsvarstyti galimybę atlikti standartinio paracetamolio perdozavimo gydymo protokolo pakeitimus. Nors dėl to turėtų būti apsispręsta vietos lygmeniu, konsultuojantis su vietos Apsinuodijimų informacijos biurais, toliau pateikiamos bendrosios rekomendacijos gali būti naudingos, jeigu dar

nėra atlikti vietos lygmens gairių pakeitimai arba dar nepateiktos rekomendacijos laikytis konservatyvesnio požiūrio:

- tais atvejais, kai žinoma ar įtariama, kad vaisto perdozuota pavartojus ≥ 10 g paracetamolio (arba ≥ 150 mg/kg kūno svorio vaikams), arba tais atvejais, kai dozė nežinoma, reikėtų nedelsiant pradėti gydymą priešnuodžiu (N-acetilcisteinu (NAC)), nepaisant pradinės paracetamolio koncentracijos serume, nes ūmaus modifikuoto atpalaidavimo vaistinių preparatų perdozavimo atveju didžiausia paracetamolio koncentracija serume gali būti pasiekta po vaisto nurijimo praėjus iki 24 valandų;
- tais atvejais, kai nuryjama < 10 g paracetamolio ir žinomas po nurijimo praėjęs laikas, reikėtų tinkamais intervalais atlikti keletą tyrimų (pvz., po nurijimo praėjus 4, 6 ir 8 valandoms) paracetamolio koncentracijai serume nustatyti. Jeigu paracetamolio koncentracija serume nesumažėja iki nedidelio lygio, vertėtų apsvarstyti galimybę atlikti papildomus tyrimus. Jeigu paracetamolio koncentracija serume bet kuriuo laiko momentu viršija gydymo nomogramą, reikalingas gydymas priešnuodžiu (NAC);
- jeigu nežinomas po vaisto nurijimo praėjęs laikas arba per 8 valandas negalima nustatyti paracetamolio koncentracijos serume, rekomenduojama gydymą priešnuodžiu (NAC) pradėti nelaukiant, kol bus gauti paracetamolio koncentracijos serume tyrimų rezultatai;
- jei buvo pradėtas gydymas NAC, užbaigus 21 valandos gydymo NAC kursą, jis turėtų būti toliau tęsiamas, jei paracetamolio koncentracija vis dar viršija diagnostinius perdozavimo nustatytą ribą (arba yra didesnė nei 10 mg/l) arba jeigu ALT rodiklis didėja (didesnis nei 100 U/l), ir turėtų būti tęsiamas tol, kol paracetamolio koncentracija bus mažesnė už diagnostinius perdozavimo nustatytą ribą (arba 10 mg/l) arba kol ALT bus mažesnis nei 100 U/l;
- priešnuodis turėtų būti dozuojamas pagal vietos Apsinuodijimų informacijos biuro rekomendacijas.

Agentūros rekomendacijos grindžiamos turimų duomenų peržiūra, įskaitant Švedijos apsinuodijimų informacijos biuro¹ atliktą retrospektyvinę 53 ūmaus modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio perdozavimo atvejų farmakokinetinę ir klinikinę analizę, kurioje nustatyta, kad standartinis gydymo protokolai, pagal kurį naudojama tik *Rumack-Matthew* nomograma (arba jos variantai), pagrįsta įprastos sudėties paracetamolio preparatais, gali būti neveiksmingas gydant modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų perdozavimą. Didžiausia koncentracija plazmoje gali susidaryti vėliau, o padidėję koncentracijos rodikliai, ypač pavartojus dideles dozes, gali išlikti keletą dienų. Todėl įprasta tyrimų atlikimo ir gydymo tvarka, taikoma veiksams greito atpalaidavimo preparatų perdozavimo atveju, nėra tinkama. Gali reikėti padidinti NAC dozę, o optimalus dozavimas kol kas nenustatytas. Šie rezultatai patvirtina kelis panašius Australijoje užregistruotus atvejus^{2,3}.

Sveikatos priežiūros specialistams, sprendžiantiems paracetamolio perdozavimo klausimą susijusiose valstybėse narėse, bus išplatintas raštas, kuriame bus pateikta daugiau informacijos ir rekomendacijų, susijusių su žinomo ar įtariamo modifikuoto atpalaidavimo preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, perdozavimo atvejais.

Informacijos šaltiniai

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 m. birželio mėn. 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.

Daugiau informacijos apie vaistą

Daugelį metų paracetamolis buvo naudojamas skausmui malšinti ir karščiavimui mažinti suaugusiesiems ir vaikams. Greito atpalaidavimo preparatai, kurių sudėtyje yra paracetamolio, įregistruoti visose ES valstybėse narėse, tačiau jie nebuvo įtraukti į EMA atliktą peržiūrą.

Ši peržiūra yra susijusi su modifikuoto atpalaidavimo vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra paracetamolio ir kuriuos reikia vartoti peroraliniu būdu, taip pat kurie pasižymi ilgesnį laiką trunkančiu poveikiu. Jų galima įsigyti Belgijoje, Danijoje, Suomijoje, Graikijoje, Islandijoje, Liuksemburge, Nyderlanduose, Portugalijoje, Rumunijoje ir Švedijoje įvairiais pavadinimais, įskaitant *Alvedon 665 mg*, *Panadol Arthro*, *Panadol Extend*, *Panadol Retard 8 hours*, *Panodil 665 mg*, *Paratabs Retard* ir *Pinex Retard*.

Modifikuoto atpalaidavimo vaistų su paracetamolio ir opioidinio vaisto nuo skausmo tramadolio deriniu galima įsigyti Bulgarijoje, Čekijoje, Estijoje, Vengrijoje, Islandijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Slovėnijoje ir Ispanijoje pavadinimu *Diliban Retard* arba *Doreta SR*.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Modifikuoto atpalaidavimo paracetamolio preparatų peržiūra buvo pradėta 2016 m. birželio 30 d. Švedijos prašymu, vadovaujantis [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#).

Peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo vertinimą, kuris 2017 m. rugsėjo mėn. parengė rekomendacijas. Atsižvelgdamas į su peržiūra susijusių įmonių pateiktą prašymą, 2017 m. gruodžio mėn. PRAC iš naujo išnagrinėjo ir patvirtino savo ankstesnes rekomendacijas. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupei (*CMD(h)*), kuri priėmė atitinkamą nuomonę. *CMD(h)* – tai institucija, atstovaujanti ES valstybėms narėms, taip pat Islandijai, Lichtenšteiniui ir Norvegijai. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi *CMD(h)* nuomonė buvo priimta balsų dauguma, ši nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri paskelbė visoje ES teisiškai privalomą sprendimą.