



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.02.2018.
EMA/109109/2018

Paracetamolu saturošas modificētas darbības zāles, kas jāatsauc no ES tirgus

Ieteikums, pamatojoties uz pārdozēšanas ārstēšanas problēmām

*CMDh*¹ 2017. gada 13. decembrī ar balsu vairākumu apstiprināja Eiropas Zāļu aģentūras ieteikumu apturēt paracetamolu saturošu modificētas vai ilgstošas darbības zāļu (no kurām paracetamols izdalās lēnām ilgākā periodā nekā no parastajiem tūlītējas darbības preparātiem) tirdzniecību. Ieteikuma autori bija Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejā (*Pharmacovigilance Riska Assessment Committee; PRAC*) strādājošie aģentūras eksperti zāļu drošuma jomā.

CMDh piekrita aģentūras ieteikumam, ka ilgstošākas darbības preparātu priekšrocības neattaisno komplikācijas, kas saistītas ar zāļu pārdozēšanas ārstēšanu, jo tūlītējas darbības preparātiem paredzētās ārstēšanas procedūras nav piemērojamas modificētas darbības paracetamolam. Daudzos gadījumos nav iespējams zināt, vai paracetamola pārdozēšana ir saistīta ar tūlītējas vai modificētas darbības preparātiem, apgrūtinot lēmuma pieņemšanu par pārdozēšanas ārstēšanu.

CMDh ņēma vērā *PRAC* secinājumu, ka nav noteikti praktiski pasākumi pietiekamai riska mazināšanai pacientiem. Turklāt nebija iespējams vienoties par ērtu un standartizētu pieeju pārdozēšanas ārstēšanai visā ES, kas būtu piemērojama gan tūlītējas, gan modificētas darbības paracetamola preparātiem. Tādēļ *CMDh* atbalstīja *PRAC* ieteikumu apturēt modificētas darbības paracetamolu saturošu monopreparātu vai kombināciju ar opioīdu tramadolu reģistrācijas apliecību darbību.

Zāļu izplatīšana tiek apturēta līdz brīdim, kad reģistrācijas apliecību īpašnieki spēj sniegt pierādījumus attiecīgiem un praktiskiem visā ES īstenojamiem pasākumiem, palīdzot novērst šo zāļu pārdozēšanu un atbilstoši mazinot risku.

Paracetamola tūlītējas darbības preparāti, kas šajā pārskatā nav ietverti, aizvien ir pieejami kā līdz šim.

Tā kā *CMDh* lēmumu pieņēma ar balsu vairākumu, to iesniedza Eiropas Komisijai, kura 2018. gada 19. februārī pieņēma visā ES spēkā esošu juridisku saistošu galīgo lēmumu.

Informācija pacientiem

- No tirgus tiek atsaukti paracetamola preparāti, no kuriem aktīvā sastāvdaļa izdalās ilgā laikā (modificētas darbības zāles).

¹ *CMDh* ir zāļu jomu regulējošā iestāde, kas pārstāv Eiropas Savienības (ES) dalībvalstis, Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju.



- Šos modificētas darbības preparātus atsauc no tirgus ar pārdozēšanas ārstēšanu saistīto problēmu dēļ.
- Daži modificētas darbības preparāti ir pieejami kombinācijā ar citu pretsāpju līdzekli – tramadolu. No tirgus tiek atsaukti arī šie kombinētie preparāti.
- Ja jūs lietojat modificētas darbības preparātus, jūs varat turpināt tos lietot. Taču, ja jums ārstēšana jāturpina arī pēc krājumu izbeigšanās, jums ar ārstu vai farmaceitu ir jākonsultējas par labāko aizstājējzīdekli.
- Šī pārskatīšana neattiecas uz parastajiem tūlītējas darbības paracetamola preparātiem, kas aizvien būs pieejami kā līdz šim.
- Lietojot pareizi un ieteiktajās devās, paracetamols ir efektīvs un drošs sāpju un drudža ārstēšanas līdzeklis.
- Pacientiem paracetamola preparāti jāturpina lietot saskaņā ar lietošanas instrukcijās sniegtajiem norādījumiem, jo īpaši ar norādījumiem par lietojamo devu.
- Ja esat lietojis vai jums šķiet, ka jūs varētu būt lietojis lielāku kāda paracetamolu saturoša preparāta devu, nekā ieteikts, jums nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Modificētas darbības paracetamolu (monopreparāta veidā vai kombinācijā ar tramadolu) atsauc no ES tirgus, jo modificētas darbības paracetamola preparātu pārdozēšana var būt neparedzama no farmakokinētikas skatupunkta un sarežģīti ārstējama.
- Izstrādātās paracetamola pārdozēšanas ārstēšanas vadlīnijas ir attiecināmas uz tūlītējas darbības preparātiem un var nebūt efektīvas, ārstējot modificētas darbības paracetamola pārdozēšanu.
- Lietojot modificētas darbības paracetamola preparātus atbilstoši zāļu aprakstam, problēmu nav. Lietojot atbilstoši reģistrētajai indikācijai un atbilstošas devas, pacienti ar krājumos esošajām zālēm var droši turpināt ārstēšanos. Ja nepieciešams, brīdī, kad pacientu krājumi ir beigušies, zāļu parakstītājiem jāpārrunā terapijas maiņa, izvēloties attiecīgu alternatīvu līdzekli.
- Kamēr modificētas darbības preparāti nav izņemti no tirgus, ir jāapsver paracetamola pārdozēšanas ārstēšanas standarta protokola pielāgošana. Lai gan lēmums ir jāpieņem vietēji, konsultējoties ar vietējiem toksikoloģijas centriem, var noderēt šādi vispārēji ieteikumi, izņemot gadījumus, kad jau ir pieņemtas vietējās vadlīnijas vai jau ir ieteikta konservatīvāka pieeja:
 - ja ir diagnosticēta vai iespējama pārdozēšana, lietojot ≥ 10 g paracetamola (vai ≥ 150 mg/kg ķermeņa masas bērniem), vai ja deva nav zināma, nekavējoties jāsāk ārstēšana ar antidotu (N-acetilcisteīnu, NAC) neatkarīgi no tā, kāds ir sākotnējais paracetamola līmenis serumā, jo paracetamola līmenis serumā pēc modificētas darbības preparātu akūtas pārdozēšanas maksimumu var sasniegt līdz pat 24 stundu laikā pēc zāļu lietošanas;
 - ja lietots < 10 g paracetamola un laiks kopš zāļu lietošanas nav zināms, ar atbilstošiem starplaikiem jāņem vairāki seruma paraugi paracetamola līmeņa noteikšanai (piemēram, 4, 6 un 8 stundas pēc zāļu lietošanas). Ja paracetamola koncentrācija serumā nepazeminās, sasniedzot zemu līmeni, jāapsver papildu paraugu ņemšana. Ja paracetamola līmenis serumā kādā brīdī pārsniedz ārstēšanas nomogrammu, indicēta ārstēšana ar antidotu (NAC);
 - ja nav zināms, cik ilgs laiks pagājis kopš zāļu lietošanas, vai paracetamola koncentrāciju serumā 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas nav iespējams noteikt, ieteicams sākt ārstēšanu ar

antidotu (NAC), negaidot, kad būs pieejama informācija par paracetamola koncentrāciju serumā;

- ja ārstēšana ar NAC ir sākta un paracetamola līmenis aizvien ir augstāks par noteikšanas robežu (vai pārsniedz 10 mg/l) vai ja paaugstinās ALAT līmenis (pārsniedzot 100 V/l), ārstēšana ar NAC jāturpina ilgāk par pirmo 21 stundas kursu, līdz paracetamola līmenis ir zemāks par noteikšanas robežu (vai 10 mg/l) vai ALAT līmenis nokrītas zem 100 V/l;
- antidota deva jānosaka atbilstoši vietējā toksikoloģijas centra ieteikumiem.

Aģentūras ieteikumi ir balstīti uz pieejamo datu pārskatu. Pārskatā ir dati no Zviedrijas toksikoloģijas centra (*Swedish Poison Information Centre*)¹ par retrospektīvu farmakokinētisku un klīnisku analīzi par 53 modificētas darbības paracetamola pārdozēšanas gadījumiem, kurā konstatē, ka standarta ārstēšanas protokols, kurā izmantota tikai *Rumack-Matthew* nomogramma (vai tās variācijas), pamatojoties uz tradicionālām paracetamola zāļu formām, paracetamola modificētas darbības zāļu formu pārdozēšanas gadījumā var nebūt efektīvs. Maksimālā koncentrācija plazmā var tikt sasniegta vēlāk, un augsta koncentrācija, jo īpaši pēc lielu devu lietošanas, var saglabāties vairākas dienas. Tādēļ parastie paraugu ņemšanas protokoli un ārstēšanas režīmi, ko izmanto tūlītējas darbības zāļu formu pārdozēšanas ārstēšanai, nav atbilstoši. NAC deva var būt jāpalielina, un optimālā deva nav noteikta. Šie rezultāti apstiprina līdzīgu Austrālijā konstatētu gadījumu analīzes rezultātus^{2,3}.

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri iesaistītajās dalībvalstīs nodrošina paracetamola pārdozēšanas ārstēšanu, izplatīs vēstuli ar papildinformāciju un ieteikumus par rīcību diagnosticētas vai iespējamās paracetamola modificētas darbības preparātu pārdozēšanas gadījumā.

Atsauces

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.

Papildinformācija par zālēm

Paracetamols daudzus gadus ir plaši lietots sāpju atvieglošanai un drudža mazināšanai pieaugušajiem un bērniem. Paracetamolu saturoši tūlītējas darbības preparāti ir reģistrēti visās ES dalībvalstīs, bet nav ietverti EMA pārskatā.

Šajā pārskatā ietverti iekšīgi lietojami modificētas darbības paracetamola preparāti, kuru iedarbība ir ilgāka. Tie ir pieejami Beļģijā, Dānijā, Somijā, Grieķijā, Islandē, Luksemburgā, Nīderlandē, Portugālē, Rumānijā un Zviedrijā ar dažādiem nosaukumiem, tostarp *Alvedon 665 mg*, *Panadol Arthro*, *Panadol Extend*, *Panadol Retard 8 hours*, *Panodil 665 mg*, *Paratabs Retard* un *Pinex Retard*.

Modificētas darbības preparāti, kas satur paracetamolu un opioīdu grupas pretsāpju līdzekli tramadolu, ar nosaukumiem *Diliban Retard* vai *Doreta SR* ir pieejami Bulgārijā, Čehijas Republikā, Igaunijā, Islandē, Latvijā, Lietuvā, Polijā, Portugālē, Rumānijā, Slovākijā, Slovēnijā, Spānijā un Ungārijā, un arī šīs zāles ir ietvertas šajā pārskatā.

Papildinformācija par procedūru

Modificētas darbības paracetamola pārskatīšanu sāka 2016. gada 30. jūnijā pēc Zviedrijas lūguma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja un kas 2017. gada septembrī sagatavoja ieteikumus. Pēc pārskatīšanā iesaistīto uzņēmumu lūguma *PRAC* veica atkārtotu izvērtēšanu un 2017. gada decembrī apstiprināja savu sākotnējo ieteikumu. *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma atzinumu. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, kā arī Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošuma standartu saskaņošanu zālēm, kas nacionālo procedūru veidā ir reģistrētas visā ES.

Tā kā *CMDh* nostāju pieņēma ar balsu vairākumu, to iesniedza Eiropas Komisijai, kas pieņēma ES mēroga juridiski saistošu lēmumu.