



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

Pozastavenie výrobkov s obsahom paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním na trhu EÚ

Odporúčanie schválené v dôsledku problémov s liečbou predávkovania

Koordináčna skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy - humánne lieky (CMDh) Európskej agentúry pre lieky¹ 13. decembra 2017 schválila väčšinou pozastavenie uvádzania výrobkov s obsahom paracetamolu s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním (určených na pomalé uvoľňovanie paracetamolu počas dlhšieho obdobia ako pri bežných výrobkoch s okamžitým uvoľňovaním) na trh. Odporúčanie vydali experti agentúry na bezpečnosť liekov, Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC).

Koordináčna skupina CMDh súhlasila s radou agentúry, že prínosy dlhšie pôsobiaceho výrobku nevyvážili komplikácie týkajúce sa liečby predávkovania liekom, keďže liečebné postupy pre lieky s okamžitým uvoľňovaním nie sú vhodné pre paracetamol s modifikovaným uvoľňovaním. V mnohých prípadoch nemusí byť známe, či sa predávkovanie paracetamolom týka liekov s okamžitým alebo s modifikovaným uvoľňovaním, v dôsledku čoho je zložitý rozhodnúť, akým spôsobom by sa predávkovanie malo liečiť.

Koordináčna skupina CMDh berie na vedomie závery výboru PRAC, že neboli identifikované praktické opatrenia na dostatočné zníženie rizika pre pacientov. Navyše sa nepodarilo dohodnúť na uskutočniteľnom a štandardizovanom spôsobe prispôsobenia liečby predávkovania v rámci EÚ, ktoré by sa týkalo výrobkov s paracetamolom s okamžitým aj s modifikovaným uvoľňovaním. Koordináčna skupina CMDh preto schválila odporúčanie výboru PRAC, aby sa pozastavilo povolenie na uvedenie na trh pre lieky s obsahom samotného paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním alebo v kombinácii s opioidným liekom tramadolom.

Uvedenie týchto liekov na trh bude pozastavené, pokiaľ spoločnosti, ktoré sú držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, nemôžu preukázať dôkazy príslušných a praktických celoeurópskych opatrení na pomoc prevencie predávkovania týmito výrobami a primerane znížiť ich riziká.

Výrobky s okamžitým uvoľňovaním paracetamolu, ktorých sa toto preskúmanie netýka, budú aj naďalej dostupné ako predtým.

Keďže rozhodnutie koordináčnej skupiny CMDh bolo schválené väčšinou hlasov, bolo zaslané Európskej komisii, ktorá dňa 19. 2. 2018 prijala konečné rozhodnutie, ktoré je právne záväzné v celej EÚ.

¹ Koordináčna skupina CMDh je regulačný orgán pre lieky zastupujúci členské štáty Európskej únie (EÚ), Island, Lichtenštajnsko a Nórsko.



Informácie pre pacientov

- Lieky s paracetamolom, ktoré majú uvoľňovať účinnú látku počas dlhého obdobia (lieky s modifikovaným uvoľňovaním) sa sťahujú z trhu.
- Tieto lieky s modifikovaným uvoľňovaním sa odstraňujú z trhu v dôsledku ťažkostí pri liečbe predávkovania.
- Niektoré lieky s modifikovaným uvoľňovaním sú dostupné v kombinácii s ďalším liekom proti bolesti, tramadolom. Odstraňujú sa aj tieto kombinované výrobky.
- Ak užívate lieky s modifikovaným uvoľňovaním, môžete v tom pokračovať. Ak však po vyčerpaní vašich zásob potrebujete ďalšiu liečbu, poraďte sa s vaším lekárom, resp. lekárnikom o najlepšej náhrade.
- Toto preskúmanie sa netýka bežných výrobkov s paracetamolom s „okamžitým uvoľňovaním“, ktoré budú aj naďalej dostupné ako predtým.
- Paracetamol je pri správnom užívaní pri odporúčanom dávkovaní účinnou a bezpečnou liečbou proti bolesti a horúčke.
- Pacienti majú naďalej užívať lieky s paracetamolom v súlade s pokynmi uvedenými v písomnej informácii pre používateľa, najmä s pokynmi týkajúcimi sa množstva dávkovania.
- Ak ste užili, alebo si myslíte, že ste užili, väčšie ako odporúčané množstvo akéhokoľvek výrobku s obsahom paracetamolu, vyhľadajte lekársku pomoc.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Paracetamol s modifikovaným uvoľňovaním (samotný alebo v kombinácii s tramadolom) sa odstraňuje z trhu EÚ, keďže predávkovanie výrobkami s paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním môže byť nepredvídateľné z hľadiska farmakokinetiky, a jeho liečba môže byť zložitá.
- Stanovené usmernenia týkajúce sa predávkovania paracetamolom sa zakladajú na výrobkoch s okamžitým uvoľňovaním a nemusia byť účinné pre liečbu predávkovania paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním.
- Nevyskytli sa žiadne problémy s prípravkami s paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním, keď sa používajú v súlade s informáciami o lieku. Pacienti môžu bezpečne pokračovať v liečbe so schválenými indikáciami a dávkami, ak majú zvyšné zásoby. Keď pacient vyčerpá svoje zásoby, predpisujúci má v prípade potreby prediskutovať zmenu na vhodnú alternatívu.
- Do stiahnutia výrobkov s modifikovaným uvoľňovaním z trhu sa majú zväziť adaptácie štandardného protokolu pre predávkovanie paracetamolom. Aj keď sa to má určiť na miestnej úrovni po konzultácii a miestnymi informačnými centrami pre otravy, môže byť užitočné toto všeobecné usmernenie, ak ešte neboli prispôbené miestne usmernenia alebo ak sa ešte neodporučil konzervatívnejší prístup:
 - ak je známe predávkovanie pri ≥ 10 g paracetamolu (alebo ≥ 150 mg/kg telesnej hmotnosti u detí) alebo existuje podozrenie, že k nemu došlo, alebo ak je dávka neznáma, okamžite by sa mala zahájiť liečba s protilátkou (N-acetylcysteín, NAC), bez ohľadu na počiatočnú sérovú hladinu paracetamolu, keďže sérová hladina paracetamolu po akútnom predávkovaní výrobkami s modifikovaným uvoľňovaním môže dosiahnuť maximálnu hodnotu do 24 hodín po požití;

- ak došlo k požitiu <10 g paracetamolu a je známy čas, ktorý uplynul od požitia, mali by sa užiť viaceré vzorky séra paracetamolu vo vhodných intervaloch (napr. 4, 6 a 8 hodín po požití). Ak sa sérové koncentrácie paracetamolu neznižujú na nízke úrovne, majú sa zvážiť dodatočné vzorky. Ak sérové hladiny paracetamolu kedykoľvek prevýšia nomogram liečby, indikuje sa liečba protilátkou (NAC);
- ak je čas od požitia neznámy alebo ak nie je možné získať sérovú koncentráciu paracetamolu do 8 hodín od predávkovania, odporúča sa zahájenie liečby protilátkou (NAC), bez čakania sprístupnenia sérových koncentrácií paracetamolu;
- ak bola zahájená liečba protilátkou NAC, má sa predĺžiť po prvých 21 hodinách, ak hladiny paracetamolu zostávajú nad detekčným limitom (alebo väčšie ako 10 mg/l) alebo ak sa zvyšuje hladina ALT (viac ako 100 U/l), a má sa v nej pokračovať, kým sa hladina paracetamolu nezníži pod detekčný limit (alebo 10 mg/l) alebo ak ALT klesne pod 100 U/l);
- protilátka sa má dávkovať podľa odporúčania miestneho informačného centra pre otravy.

Odporúčania agentúry sa zakladajú na preskúmaní dostupných údajov vrátane retrospektívnej farmakokinetickej a klinickej analýzy 53 prípadov akútneho predávkovania paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním, ktoré uskutočnilo švédske informačné centrum pre otravy¹, ktoré zistilo, že štandardný protokol liečby, ktorý využíva výlučne Rumack-Matthewov nomogram (alebo jeho variácie) založený na bežných formách paracetamolu nemusí byť účinný v prípade predávkovania formami paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním. Maximálne plazmatické koncentrácie sa môžu vyskytnúť neskôr, a vysoké koncentrácie, najmä po užití veľkých dávok, môžu pretrvať počas niekoľkých dní. Obvyklé protokoly odberu vzoriek a liečebných režimov používané pri liečbe predávkovania formami s okamžitým uvoľňovaním preto nie sú primerané. Môže byť nutné zvýšiť dávku NAC a nebolo určené optimálne dávkovanie. Tieto výsledky potvrdzujú podobné austrálske série prípadov^{2,3}.

List poskytujúci ďalšie informácie a rady pre prípad známeho alebo možného predávkovania výrobkami s obsahom paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním bude zaslané zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa venujú predávkovaniu paracetamolom v dotknutých členských štátoch.

Odkazy

1. Salmonson H, Sjöberg G, Brogren J Štandardný protokol liečby v prípade otravy paracetamolom nemusí byť primeraný pri predávkovaní jeho formou s modifikovaným uvoľňovaním: farmakokinetická a klinická analýza 53 prípadov. *Clin Toxicol (Phila)* 23. jún 2017: 1-6. DOI: 10.1080/15563650.2017.1339887
2. Graudins A, Chiew A, Chan B. Predávkovanie paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním pri oneskorenej alebo predĺženej absorpcii paracetamolu. *Intern Med J* 2010; **40**(1): 72-6.
3. Graudins A. Predávkovanie paracetamolom s modifikovaným uvoľňovaním (Panadol Osteo®) v metropolitnej sieti pohotovostného lekárstva: skupiny prípadov. *Emerg Med Australas* 2014; **26**(4): 398-402.

Ďalšie informácie o lieku

Paracetamol sa vo veľkej miere používal mnoho rokov na úľavu od bolesti a horúčky u dospelých a detí. Výrobky s obsahom paracetamolu s okamžitým uvoľňovaním boli povolené vo všetkých členských štátoch EÚ, ale nie sú zahrnuté do preskúmania agentúry EMA.

Výrobky, na ktoré sa vzťahuje toto preskúmanie, obsahujú paracetamol s modifikovaným uvoľňovaním, majú sa užívať ústne a pôsobia dlhšie. Sú dostupné v Belgicku, Dánsku, Fínsku, Grécku, na Islande, v Luxembursku, Holandsku, Portugalsku, Rumunsku a Švédsku pod rôznymi názvami, medzi ktoré patria Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard a Pinex Retard.

Lieky s modifikovaným uvoľňovaním s obsahom paracetamolu s opioidným liekom proti bolesti tramadolom sú dostupné pod názvami Diliban Retard alebo Doreta SR v Bulharsku, Českej republike, Estónsku, Maďarsku, na Islande, v Lotyšsku, Litve, Poľsku, Portugalsku, Rumunsku, na Slovensku, v Slovinsku a Španielsku, a toto preskúmanie sa vzťahuje aj na tieto lieky.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie paracetamolu s modifikovaným uvoľňovaním sa začalo 30. júna 2016 na žiadosť Švédska podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal odporúčania v septembri 2017. Výbor PRAC na žiadosť spoločností zapojených do preskúmania opätovne preskúmal a potvrdil svoje predchádzajúce odporúčanie v decembri 2017. Odporúčania výboru PRAC sa poslali koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala stanovisko. Koordináčna skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže skupina CMDh prijala stanovisko väčšinou hlasov svojich členov, skupina poslala stanovisko Európskej komisii, ktorá prijala rozhodnutie, ktoré je právne záväzné v celej EÚ.