

SKIRTUMAI ĮVAIRIŲ PARACETAMOLIO REGISTRUOTOJŲ VAISTINIO PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOSE

Tomas Janušonis, Armantas Gintautas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,

Klaipėdos universitetinė ligoninė, Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Raktažodžiai: paracetamolis, preparato charakteristikų santrauka, registracija, skirtumai.

Santrauka

Darbo tikslas – palyginti Lietuvos Respublikoje registruotų paracetamolio 500 mg geriamųjų vaistinių preparatų charakteristikų santraukose pateikiamą informaciją, įvertinti nustatytų skirtumų klinikinę svarbą ir išnagrinėti galimas informacijos skirtumų priežastis. Buvo identifikuoti devyni registruoti geriamieji vaistiniai preparatai bei palygintos šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukos. Nustatyta reikšmingų kliniškai svarbios informacijos skirtumų. Autorių nuomone, pagrindinė tokių skirtumų priežastis yra susijusi su registracijos procedūromis.

Įvadas

Lietuvos Respublikoje (LR), kaip ir visose Europos Sąjungos valstybėse, svarbiausias informacijos apie vaistinių preparatų dokumentas yra preparato charakteristikų santrauka (PCS). Šis sveikatos priežiūros specialistams skirtas dokumentas kontroliuojančių institucijų, Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) ar Europos vaistų agentūros (EVA), priklausomai nuo registracijos procedūros, patvirtinamas kiekvieno vaistinio preparato registracijos metu ir atnaujinamas atsiradus bet kokių svarbių informacijos pokyčių. PCS pateikiama informacija apie vaistinio preparato sudėtį, terapines indikacijas, dozavimą, specialiuosius įspėjimus, sąveiką, vartojimą nėštumo bei žindymo laikotarpiu, farmakologines savybes, laikymo sąlygas ir kt. [1] Sveikatos priežiūros specialistas (gydytojas) naujausią ir pagrįstą informaciją apie vaistinių preparatų gali rasti šio preparato PCS, kurios naujausia versija skelbiama VVKT interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/>. Be to, kiekvieno vaistinio preparato registracijos metu patvirtinamas ir pacientams skirtos informacijos dokumentas, vadinamas pakuotės lapeliu. Šį dokumentą galima rasti kiekvieno vaisto pakuotėje ir jame esanti informacija atitinka PCS informaciją (išskyrus

tik sveikatos priežiūros specialistams aktualią informaciją – ji į pakuotės lapelį neįtraukiama), kuri yra sutrumpinta ir pateikta pacientui suprantama kalba. Pacientas informaciją apie vaistinių preparatų gauna ne tik iš jų skiriančio specialisto ar vaistininko, bet ir iš pakuotės lapelio, o tai ypač aktualu, jei vaistinis preparatas parduodamas be recepto.

Tyrimo tikslas – palyginti LR registruotų paracetamolio 500 mg geriamųjų vaistinių preparatų PCS pateikiamą informaciją, įvertinti nustatytų skirtumų klinikinę svarbą ir išnagrinėti galimas informacijos skirtumų priežastis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Remiantis LR vaistų registro duomenimis (<http://www.vvkt.lt/>), buvo nustatyti visi LR registruoti geriamieji paracetamolio 500 mg stiprumo vaistiniai preparatai ir peržiūrėtos šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukos [2-10]. Atrinkta tik suaugusiems pacientams aktuali klinikinė informacija ir atliktas jos palyginimas.

Tyrimo rezultatai

2021 m. rugsėjo 10 d. duomenimis, LR registruoti devyni geriamieji paracetamolio 500 mg vaistiniai preparatai (1 lentelė). Panadol 500 mg tiekiamas keliais pavadinimais ir PCS esanti klinikinė informacija yra identiška. Šeši vaistiniai preparatai (66,7 %) registruoti pagal bibliografinę paraišką, du (22,2 %) – pagal generinę paraišką ir vienas (11,1 %) – pagal visos bylos paraišką. 2-8 lentelėse pateikiama informacija iš kiekvieno vaistinio preparato PCS: indikacijos, dozavimas, kontraindikacijos, specialieji įspėjimai, sąveika, vartojimas nėštumo ir žindymo laikotarpiu bei nepageidaujamas poveikis.

Palyginus vaistinių preparatų PCS nurodytas indikacijas (2 lentelė), jos iš esmės sutampa, išskyrus tai, kad septynių vaistinių preparatų PCS (77,8 %) kaip terapinė indikacija nurodytas „trumpalaikis“ karščiavimo mažinimas, o dviejų vaistinių preparatų PCS – žodžio „trumpalaikis“ nėra.

Palyginus vaistinių preparatų PCS nurodytą dozavimą (3

lentelė), įprastinis visų vaistinių preparatų dozavimas nurodomas toks pat: 500-1000 mg kas 4-6 valandas (išskyrus Paracetamol Actavis, kurio nurodytas dozavimas yra 500-1000 mg kas 4 valandas). Nurodyta didžiausia vienkartinė dozė yra 1000 mg (šešių vaistinių preparatų PCS, 66,7 %), trijų vaistinių preparatų PCS ji atskirai nėra nurodyta. Didžiausia rekomenduojama paros dozė svyruoja nuo 2500 mg (Para-

cetamol Sanitas, jei gydymas trunka ilgiau kaip 10 dienų iki 4000 mg. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, du vaistinius preparatus (22,2 %) rekomenduojama vartoti atsargiai (ilginti intervalą tarp dozių, jei kreatinino klirensas (KK) <10 ml/min., intervalas tarp dozių 8 valandos), vieną (11,1 %) – vartoti atsargiai, vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %) nurodyta, kad reikia mažinti dozę ar ilginti intervalą, o

1 lentelė. LR registruoti geriamieji paracetamolio 500 mg stiprumo vaistiniai preparatai (2021 m. rugsėjo 10 d. duomenys)

Pavadinimas	Registruotojas	Registracijos data	Registracijos procedūra
PARAMAX Rapid 500 mg tabletės	Vitabalans Oy, Suomija	2009-12-17	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)
Paracetamolius SANITAS 500 mg tabletės	PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Čekija	1994-07-05	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)
PARACETAMOL-GRINDEKS 500 mg tabletės	AS GRINDEKS, Latvija	2009-10-14	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)
Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	Actavis Group PTC ehf, Islandija	2001-06-15	Generinė paraiška (10(1) straipsnis)
EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	UPSA SAS, Prancūzija	1997-10-23	Visos bylos paraiška (8.3 straipsnis)
Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	GlaxoSmithKline Dun-garvan Limited, Airija	1995-04-05	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)
APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	US Pharmacia Sp. z o.o., Lenkija	1993-04-16	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)
Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Takeda Pharma AS, Estija	2002-08-28	Generinė paraiška (10(1) straipsnis)
Paracetamol Accord 500 mg tabletės	Accord Healthcare B.V., Nyderlandai	2016-02-15	Bibliografinė paraiška (10a straipsnis)

2 lentelė. Indikacijos

Pavadinimas	Indikacija
PARAMAX Rapid 500 mg	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
Paracetamolius SANITAS 500 mg tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
PARACETAMOL-GRINDEKS 500 mg tabletės	Karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Trumpalaikis karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.
Paracetamol Accord 500 mg tabletės	Karščiavimo mažinimas. Lengvo ir vidutinio stiprumo skausmo malšinimas.

3 lentelė. Dozavimo informacija

	PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamolis SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRIN-DEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Įprastinė dozė	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val. (500 mg kas 4–6 val., kai <50 kg)	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4–6 val.	500–1000 mg kas 4 val.
Didžiausia vienkartinė dozė	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	Nenurodyta	Nenurodyta	Nenurodyta	1000 mg	1000 mg
Didžiausia paros dozė	3000 mg	2500 mg (jei >10 parų), 4000 mg (nurodžius gydytojui)	4000 mg	3000 mg	3000 mg	4000 mg (3000 mg jei <50kg)	4000 mg (50 mg/kg)	4000 mg	3000 mg
Inkstų funkcijos sutrikimas	Vartoti atsargiai, ilginti intervalą tarp dozių, jei KK <10 ml/min., intervalas tarp dozių 8 val.	Mažinti dozę ar ilginti intervalą	Vartoti atsargiai	Vartoti atsargiai, ilginti intervalą tarp dozių, jei KK <10 ml/min., intervalas tarp dozių 8 val.	KK >50 ml/min. dozavimo intervalas kas 4 val., KK 10-50 ml/min. dozavimo intervalas kas 6 val., KK <10 ml/min. dozavimo intervalas kas 8 val.	KK >50 ml/min. dozavimo intervalas kas 4 val., KK 10-50 ml/min. dozavimo intervalas kas 6 val., KK <10 ml/min. dozavimo intervalas kas 8 val.	KK >50 ml/min. dozavimo intervalas kas 4 val., KK 10-50 ml/min. dozavimo intervalas kas 6 val., KK <10 ml/min. dozavimo intervalas kas 8 val.	KK >50 ml/min. dozavimo intervalas kas 4 val., KK 10-50 ml/min. dozavimo intervalas kas 6 val., KK <10 ml/min. dozavimo intervalas kas 8 val.	KK >50 ml/min. dozavimo intervalas kas 4 val., KK 10-50 ml/min. dozavimo intervalas kas 6 val., KK <10 ml/min. dozavimo intervalas kas 8 val.
Kepenų funkcijos sutrikimas	Vartoti atsargiai; mažinti dozę ar ilginti intervalą	Mažinti dozę ar ilginti intervalą	Vartoti atsargiai	Vartoti atsargiai; mažinti dozę ar ilginti intervalą	Negali ma, jei sunkus; jei lengvas ar vidutinio sunkumo, mažinti dozę ar ilginti intervalą; didžiausia paros dozė negali būti didesnė kaip 60 mg/kg kūno svorio (paros dozė negali būti didesnė kaip 2 g), jei: lėtinė ar kompensuota aktyvi kepenų liga, kepenų ląstelių nepakankamumas, Gilbert sindromas, lėtinis alkoholizmas, lėtinis mitybos nepakankamumas (mažos gliutaciono atsargos kepenyse), dehidracija	Vartoti atsargiai	Vartoti atsargiai	Vartoti atsargiai	Mažinti dozę ar ilginti intervalą

penkių vaistinių preparatų PCS (55,6 %) nurodyta, kad esant $KK > 50$ ml/min., dozavimo intervalas yra 4 valandos, jei $KK 10-50$ ml/min. – dozavimo intervalas 6 valandos ir jei $KK < 10$ ml/min. – dozavimo intervalas 8 valandos. Jei yra kepenų funkcijos sutrikimas, aštuonių vaistinių preparatų PCS (88,9 %) nurodyta, kad reikia imtis atsargumo priemonių (pvz., mažinti dozę arba ilginti intervalą) ir vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %) pateiktos išsamios rekomendacijos, atsižvelgiant į kepenų funkcijos sutrikimo laipsnį ir esamas kitas būklės. Esant lėtiniam alkoholizmui, įspėjimas dėl dozavimo pateikiamas penkių vaistinių preparatų PCS (55,6 %), o keturių vaistinių preparatų PCS (44,4 %) jokių rekomendacijų nepateikia.

Vertinant atrinktas specifines kontraindikacijas (4 lentelė), sunkus kepenų nepakankamumas kaip kontraindikacija paminėtas šešių vaistinių preparatų PCS (66,7 %), sunkus inkstų nepakankamumas – dviejų vaistinių preparatų PCS (22,2 %). Išsami informacija apie specialiuosius įspėjimus pateikiama 5 lentelėje. Su kai kuriomis būklėmis susiję specialūs įspėjimai pateikiami visų vaistinių preparatų PCS (pvz., kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, alkoholizmas) ar beveik visų (pvz., įspėjimas apie kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra paracetamolio, vartojimą kartu bei gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumo sukeltą hemolizinę anemiją) - aštuonių vaistinių preparatų PCS (88,9 %), o kai kurie specialieji įspėjimai – tik atskirų vaistinių preparatų PCS (pvz., įspėjimas dėl vartojimo sergant širdies ir kraujagyslių ligomis – tik vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %)). Išsami informacija apie nurodytą sąveiką pateikiama 6 lentelėje. Kaip ir specialiųjų įspėjimų atveju, kai kuri sąveika nurodyta visų vaistinių preparatų PCS (sąveika su metoklopramidu, varfarinu), kitos sąveikos – tik atskirų vaistinių preparatų PCS (pvz., sąveika, susijusi su nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo, flukloksicilinu, mityba, rūkymu – tik vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %)).

Informacija apie vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiais pateikiama 7 lentelėje. Nėščioms moterims pateikiama informacija iš esmės sutampa (vartoti galima, vartoti mažiausią veiksmingą dozę trumpiausią laikotarpį, kuo rečiau), išskyrus vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %), kurioje nepateikiama rekomendacija vartoti kuo rečiau. Žindančioms moterims vieno vaistinio preparato PCS (11,1 %) nurodyta, kad vartoti draudžiama, kitų – vartoti leidžiama, tačiau penkių vaistinių preparatų PCS (55,6 %) nurodoma vartoti atsargiai. Išsami informacija apie nepageidaujamą poveikį pateikiama 8 lentelėje. Paminėtas nepageidaujamas poveikis skiriasi (tiek paties poveikio, tiek jo dažnio atžvilgiu). Pvz., trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, hemolizinė anemija, agranulocitozė, pancitopenija kaip nepageidaujamas poveikis nurodytos visų vaistinių preparatų PCS, tačiau šešių vaistinių preparatų PCS jis nurodytas kaip labai retas, o trijų – kitokio dažnio. Gerklės deginimas septynių vaistinių preparatų PCS (77,8 %) nenurodytas kaip šalutinis poveikis, vieno vaistinio preparato PCS nurodytas kaip nedažnas ir vieno – kaip nežinomo dažnio.

Diskusija

PCS yra kiekvieno vaistinio preparato registracijos metu tos srities VVKT ar EVA ekspertų (priklausomai nuo registracijos pobūdžio) patvirtinama svarbiausių vaistinio preparato savybių santrauka. Natūralu būtų tikėtis, kad esminių skirtumų tarp tos pačios veikliosios medžiagos stiprumo, vartojimo būdo ir indikacijos vaistinių preparatų PCS neturėtų būti. Mūsų atliktas tyrimas parodė, kad situacija yra visiškai kitokia. Kaip pavyzdį paėmėme paracetamolį, vieną iš plačiausiai vartojamų vaistinių preparatų [11]. Iš viso LR registruoti 9 vaistiniai preparatai (500 mg stiprumo, vartojami per burną). Palyginę kiekvieno vaistinio preparato PCS, nustatėme daug skirtumų, įskaitant reikšmingus.

Vertinant indikacijas, jos iš esmės yra identiškos. Vienin-

4 lentelė. Kontraindikacijos (atrinktos)

Kontraindikacija	PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamolius SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRINDEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas	+	+	+	+	+	-	+	-	-

telis nustatytas skirtumas yra karščiavimo mažinimo trukmė (septynių vaistinių preparatų PCS nurodyta, kad gydymas turi būti trumpalaikis, o dviejų - nenurodyta). Vis dėlto karščiavimo mažinimo trukmė „trumpalaikis“ nėra konkretizuojama (duomenų apie vartojimo trukmę nepateikiama nė vieno vaistinio preparato PCS, tik kai kurių PCS nurodoma, kiek pacientas vaistinių preparatų gali vartoti nepasitaręs su gydytoju). Tikslesnės informacijos apie rekomenduojamą saugią vartojimo trukmę pateikimas būtų labai naudingas sveikatos priežiūros specialistams.

Visų vaistinių preparatų PCS dozavimo skyriaus informacija yra panaši: 500-1000 mg kas 4-6 valandas (išskyrus Paracetamol Actavis, kurio siūloma dozuoti tik kas 4 valandas, tačiau jo maksimali paros dozė yra apribota iki 3 g).

Nurodyta didžiausia vienkartinė dozė yra arba 1000 mg, arba ji nenurodyta, tačiau remiantis rekomenduojama vienkartinė dozė (500-1000 mg), galima daryti netiesioginę išvadą, kad maksimali vienkartinė dozė yra 1000 mg. Rekomenduojama paros dozė skiriasi: daliai vaistinių preparatų ji yra 3000 mg, o daliai – 4000 mg (t. y. 33 % didesnė). Išsiskiria tik Paracetamol Sanitas rekomendacijos, kurio vartojimo trukmė aptariama išsamiau. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, jį tai atsižvelgti siūloma visų vaistinių preparatų PCS, tačiau vieniems vaistiniams preparatams siūloma tik imtis atsargumo priemonių (nekonkretizuojant), o kitiems – pateikiami dozavimo nurodymai remiantis kreatinino klirensu. Esant kepenų funkcijos sutrikimui, jį tai taip pat siūlo atsižvelgti visų vaistinių preparatų PCS, tačiau rekomendacijos nėra

5 lentelė. Specialūs įspėjimai

Specialūs įspėjimai	PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamol SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRIN-DEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Vaistinių preparatų, turinčių savo sudėtyje paracetamolio, nevartoti kartu	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Padidėjęs jautrumas acetilsalicilo rūgščiai ar kitiems NVNU	+	+	-	+	+	-	+	+	-
Kepenų funkcijos sutrikimas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inkstų funkcijos sutrikimas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ilgimta bilirubinemija (Gilbert ar Meulengracht liga)	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Alkoholizmas	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Alkoholio vartojimas gydymo metu negalimas	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumo sukelta hemolizinė anemija	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Dehidratacija, hipovolemija	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Širdies ir kraujagyslių sistemos liga	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Pavojingas ilgalaikis vartojimas	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Metabolinė acidozė esant mažam gliutaciono kiekiui	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Galvos skausmo sustiprėjimas, vartojant ilgą laiką	+	-	+	+	-	-	-	+	+

6 lentelė. Sąveika

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika		PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamolius SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRINDEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Kepenų fermentus indukuojantys vaistiniai preparatai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas, jonažolių preparatai)	Gali stiprinti toksinį paracetamolio poveikį	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Izoniazidas	Gali stiprinti toksinį paracetamolio poveikį	+	+	-	+	+	-	+	-	+
Probenecidas	Gali pakisti paracetamolio ekskrecija ir jo koncentracija kraujo plazmoje	+	-	+	+	+	-	+	-	+
Varfarinas	Gali stiprinti varfarino poveikį	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NVNU	Gali didinti inkstų nepakankamumo riziką, esant sutrikusiai inkstų funkcijai	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Metoklopramidai ir domperidonas	Didėja paracetamolio absorbcija	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kolestiraminas	Mažina paracetamolio absorbciją	+	-	+	+	+	+	+	+	+
Imatinibas	Nerekomenduojama vartoti kartu	-	-	+	-	-	-	+	-	-

Chloramfenikolis	Gali keisti į veną vartojamo chloramfenikolio farmakokinetinius parametrus	+	-	+	+	+	-	+	+	-
Diflunisalis	Gali didinti paracetamolio koncentraciją plazmoje	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Alkoholis	Gali stiprinti toksinį paracetamolio poveikį	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Zidovudinas	Gali didinti neutropenijos pavojų	-	+	+	-	+	-	-	+	-
Salicilamidas	Gali pailginti paracetamolio pusinės eliminacijos laiką	-	-	+	+	+	-	-	+	+
Lamotriginas	Paracetamolis gali silpninti lamotrigino poveikį	+	-	+	-	--	-	-	+	+

konkrečios (patariama vartoti atsargiai, mažinti vienkartinę dozę arba ilginti intervalus tarp dozių). Tikslesnė dozavimo informacija pateikta tik vieno vaistinio preparato PCS. Atsižvelgiant į galimai hepatotoksinį paracetamolio poveikį [12], vis dėlto pasigendama konkrečių rekomendacijų, nes reliatyvus perdozavimas gali sukelti paciento gyvybei pavojingą būklę. Panaši situacija yra ir dėl šio vaistinio preparato vartojimo esant lėtiniam alkoholizmui, išspėjimas dėl dozavimo pateikiamas penkių vaistinių preparatų PCS (keturių vaistinių preparatų PCS – apribojama paros dozė, vieno vaistinio preparato PCS – abstrakti rekomendacija imtis atsargumo priemonių), o keturių vaistinių preparatų PCS jokių dozavimo rekomendacijų nepateikiama apskritai.

Kontraindikacijų skyriuje skirtumai yra esminiai: esant

sunkiam kepenų nepakankamumui, šešių vaistinių preparatų vartoti negalima, o tris – galima. Esant sunkiam inkstų nepakankamumui, dviejų vaistinių preparatų vartoti negalima, o septynis – galima, todėl sveikatos priežiūros specialistui gali kilti klausimų, kaip iš tiesų reikia elgtis, esant minėtoms situacijoms: vieno registruotojo vaistinį preparatą skirti galima, o kito – ne, nors veiklioji medžiaga ta pati.

Specialieji išspėjimai taip pat labai skiriasi. Pagrindinis toksinis paracetamolio poveikis yra poveikis kepenims [11] ir jis aptariamas visų vaistinių preparatų PCS. Kiti specialieji išspėjimai yra minimi ne visų vaistinių preparatų PCS, nors yra kliniškai reikšmingi (pvz., ilgalaikis vartojimas ar dehidratacija dėl toksinio poveikio). Panaši situacija yra ir su informacija apie sąveiką: stebimi skirtumai tarp vaistinių

Narkotiniai analgetikai, vaistiniai preparatai, lėtinantys skrandžio ištuštinimą, skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai	Gali mažinti paracetamolio biologinį pasisavinimą	+	+	-	+	+	-	+	-	-
Flukloksacilinas	Vartojimas kartu siejamas su padidėjusiu anijonių tarpu, esant metabolinei acidozei	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Rūkymas	Gali didėti paracetamolio klirensas	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Mitybos būdas	Vegetarams gali mažėti paracetamolio klirensas. Kava ir arbata gali didinti paracetamolio klirensą	-	+	-	-	-	-	-	-	-

preparatų PCS, kurie gali būti kliniškai reikšmingi (pvz., kai kurių vaistinių preparatų PCS nurodyta, kad paracetamolis gali silpninti lamotrigino poveikį, nors tokia sąveika potencialiai gali pacientui išprovokuoti traukulinio sindromo paūmėjimą).

Svarbus informacijos neatitikimas rastas vertinant vartojimą žindymo laikotarpiu: aštuonis vaistinius preparatus galima vartoti, tačiau vieną – ne (šio vaistinio preparato PCS žindymas, kaip kontraindikacija, nėra nurodytas), nors mokslinėje literatūroje paracetamolis žindymo laikotarpiu rekomenduojamas [13,14].

Vertinant nepageidaujamą poveikį, matomi dideli skirtumai tarp vaistinių preparatų PCS: skiriasi tiek nurodytas galimas poveikis, tiek jo dažnis. Pvz., bronchų spazmas (analgetikų sukelta astma), t. y. klinikinio požiūriu reikšminga situacija, remiantis vaistinių preparatų PCS, gali pasireikšti retai (nurodyta vieno vaistinio preparato PCS), labai retai (nurodyta trijų vaistinių preparatų PCS), dažnis nežinomas

(nurodyta vieno vaistinio preparato PCS) arba nepasireiškia visai (nurodyta keturių vaistinių preparatų PCS). Remiantis vaistinių preparatų PCS, bronchų spazmo (analgetikų sukulto astmos) pasireiškimas ir dažnis priklauso ne nuo veikliosios medžiagos, o nuo vaistinio preparato pavadinimo.

Išnagrinėjus LR registruotų paracetamolio 500 mg vaistinių preparatų PCS, nustatyta, kad jos skiriasi ir kai kurie skirtumai yra kliniškai reikšmingi. Tokių skirtumų priežastis susijusi su registracijos procedūra. Taikytos skirtingos registracijos procedūros: šeši vaistiniai preparatai registruoti pagal bibliografinę paraišką, t. y. remiantis registruotojo pateikta mokslinė literatūra. Skirtingi registruotojai gali naudoti skirtingą mokslinę literatūrą ir registracijos paraišką vertinantys kontroliuojančių institucijų ekspertai nagrinėja tą medžiagą, kurią pateikia registruotojas. Vienas vaistas yra registruotas pagal generinę paraišką (jo informacija atitinka referentinio paracetamolio informaciją), o vienas – remiantis visos bylos procedūra (originaliais pateiktais tyrimų duomenimis).

7 lentelė. Vartojimas nėštumo ir žindymo laikotarpiu

	PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamolis SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRIN-DEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis									
Nėštumas	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau	Galima vartoti, mažiausia veiksminga dozė, trumpiausiam laikotarpiui, kuo rečiau
Žindymas	Galima vartoti. Būtinai atsargumas, jei vartojama ilgai	Galima vartoti	Galima vartoti	Galima vartoti. Būtinai atsargumas, jei vartojama ilgai	Galima vartoti. Būtinai atsargumas	Galima vartoti. Būtinai atsargumas	Negalima vartoti	Galima vartoti	Galima vartoti. Būtinai atsargumas, jei vartojama ilgai

8 lentelė. Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamas poveikis: D - dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), N - nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), R - retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), LR - labai retas ($< 1/10\ 000$)		PARA-MAX Rapid 500 mg tabletės	Paracetamolis SANITAS 500 mg tabletės	PARACETAMOL-GRIN-DEKS 500 mg tabletės	Paracetamol Actavis 500 mg tabletės	EFFERALGAN 500 mg šnypščiosios tabletės	Panadol 500 mg plėvele dengtos tabletės	APAP 500 mg plėvele dengtos tabletės	Pamol 500 mg plėvele dengtos tabletės	Paracetamol Accord 500 mg tabletės
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:	trombocitopenija, leukopenija, neutropenija, hemolizinė anemija, agranulocitozė, pancitopenija	LR	LR	LR	LR	dažnis nenurodytas	LR	R	LR	R (pancitopenija LR)
	trombocitų sutrikimas, kamieninių ląstelių sutrikimas	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R
Imuninės sistemos sutrikimai:	anafilaksija	R	LR	LR	R	dažnis nenurodytas	LR	nepaminėta	LR	LR
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:	hipoglikemija	LR	nepaminėta	nepaminėta	LR	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	LR

Psichikos sutrikimai:	depresija, konfuzija, haliucinacijos	R	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R
Nervų sistemos sutrikimai:	galvos svaigimas, mieguistumas, nervingumas	N	dažnis nežinomas	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R
	tremoras, galvos skausmas	R	R	R	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R	R
Akių sutrikimai:	regos sutrikimas	R	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R	R
Širdies sutrikimai:	edema	R	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	R
	hipotenzija	nepaminėta	dažnis nežinomas	R	nepaminėta	dažnis nenurodytas	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai:	gerklės deginimas	N	dažnis nežinomas	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta
	bronchų spazmai (analgetikų sukelta astma)	LR	dažnis nežinomas	R	nepaminėta	nepaminėta	LR	nepaminėta	nepaminėta	LR
	dusulys	nepaminėta	nepaminėta	LR	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta
Virškinimo trakto sutrikimai:	pykinimas, vėmimas	D	R	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R	R
	viduriavimas, pilvo skausmas (įskaitant spazmus, deginimą), vidurių užkietėjimas	N	R	R	R	dažnis nenurodytas	nepaminėta	R	R	R
	hemoragija	R	LR		R	nepaminėta	nepaminėta	R	R	R
	burnos džiuvimas	nepaminėta	nepaminėta	N	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta		nepaminėta	nepaminėta
	pankreatitas				nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai:	kepenų funkcijos sutrikimas, kepenų nepakanamumas, kepenų nekrozė, gelta	R	nepaminėta	LR	R	kepenų fermentų padidėjimas (dažnis nenurodytas)	LR	R	R	LR

	toksinis poveikis kepenims	LR	R	nepaminėta	LR		nepaminėta	nepaminėta	R	R
Odos ir poodinio audinio sutrikimai:	niežulys, išbėrimas, prakaitavimas, purpura, dilgėlinė, odos paraudimas	R	R	R	R	dažnis nenurodytas	LR	R	R	R
	sunkios odos reakcijos	LR	LR	LR	LR	dažnis nenurodytas	LR	R	R	LR
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:	sterili piurija (drumstas šlapimas)	LR	nepaminėta	R	LR	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	LR
	nefropatija	LR	N	nepaminėta	LR	LR	nepaminėta	R	nepaminėta	LR
	antrinis pielonefritas	nepaminėta	N	nepaminėta	LR	LR	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:	hipotermija	N	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta
	negalavimas, karščiavimas	R	nepaminėta	R	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos:	perdozavimas ir apsinuodijimas	R	nepaminėta	nepaminėta	R	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	nepaminėta	R

Registracijos procedūros ir registruotojų pateikiamos medžiagos skirtumai lemia patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumus. Tokie neatitikimai gali būti svarbūs kasdienėje klinikinėje praktikoje, nes gali kilti abejonių tiek dėl paties skyrimo (pvz., kontraindikacijų), tiek įspėjimų, sąveikos ar nepageidaujamo poveikio. Dar didesnių abejonių gali kilti vartotojams (pacientams). Paracetamolis yra nereceptinis vaistinis preparatas (išskyrus dideles pakuotes), LR jo galima įsigyti ne tik vaistinėse be recepto, bet ir prekybos centruose, degalinėse ir pan. Tai reiškia, kad pakuotės lapelyje pateikiama informacija ypač aktuali ir tam tikrais atvejais vartotojui gali būti vienintelis informacijos šaltinis, o jame pateiktos informacijos stoka ar skirtumai gali sukelti su gydymo veiksmingumu ar saugumu susijusių problemų.

Paracetamolio vaistinių preparatų PCS informacijos harmonizavimas būtų naudingas tiek sveikatos priežiūros specialistams, tiek vartotojams.

Išvados

1. LR registruotų paracetamolio 500 mg vaistinių preparatų charakteristikų santraukose yra daug skirtumų, įskaitant ir kliniškai reikšmingus.

2. Šie skirtumai gali sukelti neaiškumų sveikatos priežiūros specialistams ir su gydymo veiksmingumu ar saugumu susijusių problemų.

3. Tokie skirtumai yra dėl registruotojų pateikiamos skirtingos vaistinio preparato medžiagos registracijos procedūros metu.

Literatūra

1. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2015 m. birželio 8 d. įsakymas Nr. V-596 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. liepos 10 d. įsakymo Nr. V-596 „Dėl Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taisyklių, Supaprastintos homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Supaprastintos tradicinių augalinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Specialios homeopatinių vaistinių preparatų registravimo procedūros aprašo, Vaistinių preparatų rinkodaros teisės suteikimo taikant savitarpio pripažinimo ir decentralizuotą procedūras aprašo, Vaistinių preparatų analitinių, farmakotoksikologinių ir klinikinių tyrimų standartų ir protokolų, vaistinių preparatų pakuotės ženklavimo ir pakuotės lapelio reikalavimų aprašo, Pagalbinių medžiagų, kurios turi būti nurodomos ant vaistinio preparato pakuotės ir pakuotės lapelyje, sąrašo, Vaistinio pre-

- parato rinkodaros teisės perleidimo kitam asmeniui tvarkos aprašo patvirtinimo“ pakeitimo“; <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/e2f378000ee311e5b0d3e1beb7dd5516>
2. Paramax Rapid 500 mg tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/16463>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 3. Paracetamolis Sanitas 500 mg tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/8442>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 4. Paracetamol-Grindeks 500 mg tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/17713>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 5. Paracetamol Actavis 500 mg tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/11458>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 6. Eferalgan 500 mg šnypščių tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/13919>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 7. Panadol 500 mg plėvele dengtų tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/8686>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 8. APAP 500 mg plėvele dengtų tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/14360>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 9. Pamol 500 mg plėvele dengtų tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/13275> paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 10. Paracetamol Accord 500 mg tablečių PCS; <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/24934>; paskutinė peržiūra 2021-09-10.
 11. VVKT Ataskaita apie 2020 metais suvartotus vaistus. <https://www.vvkt.lt/index.php?699814992>
 12. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG, Marinelli E, Bruti V, di Luca NM, Busardò FP, Zaami S. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(1 Suppl):95-101.
 13. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, et al. Use of Antibiotic and Analgesic Drugs during Lactation. *Drug Safety* 2003;26(13),925-935. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326130-00002>
 14. Paracetamol. Medication safety. Breast feeding. In Micromedex 2021. <http://www.micromedexsolutions.com/>

DIFFERENCES IN THE SUMMARIES OF PRODUCT CHARACTERISTICS OF PARACETAMOL MEDICINAL PRODUCTS REGISTERED BY DIFFERENT MARKETING AUTHORISATION HOLDERS

T. Janušonis, A. Gintautas

Keywords: paracetamol, summary of product characteristics, registration, differences.

Summary

The aim of this study was to provide a comparison of the information provided in the summaries of products characteristics (SPCs) of paracetamol 500 mg oral medicinal products registered in the Republic of Lithuania, to assess the clinical significance of the identified differences and to examine possible reasons of the differences. The SPCs of all authorized medicines were compared (9 medicinal products were identified in total). Significant differences in clinically relevant information were identified. According to the authors, the main reason for these differences was related to the registration procedures.

Correspondence to: janusonis.tomas@gmail.com

Gauta 2021-10-01