

Iktatószám: OGYÉI/10110-1/2018

Ügyintéző: Dr. Kovács Dóra

Tárgy: forgalomba hozatali engedély felfüggesztése

Krka d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Szlovénia
Képviseli:
Krka Magyarország Kft.
1138 Budapest,
Dunavirág u. 2-6. 3. torony 6. emelet
10886342-2-41

H A T Á R O Z A T

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló **2005. évi XCV. törvény** (a továbbiakban: **Gytv.**) **18. § (8)** bekezdésében foglaltak alapján, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (a továbbiakban: OGYÉI) előtt **2018. február 19.** napján, **OGYÉI/10110/2018** ügyszámom a **Doreta SR 75 mg/650 mg retard tabletta (OGYI-T-21059/43-52)** (forgalomba hozatali engedély jogosultja: **Krka d.d. Novo mesto**) elnevezésű gyógyszer (a továbbiakban: **Készítmény**) forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztése iránt hivatalból indult eljárásban az alábbi

h a t á r o z a t o t

hozom.

A Gytv. 18. § (8) bekezdése alapján – hivatkozással az Európai Bizottság 2018. február 19. napján kiadott, C(2018) 1151 számú határozatára – a Készítmény forgalomba hozatali engedélyét határozatlan időre

felfüggesztem, és egyben a Készítmény összes gyártási tételét a Gytv. 18. § (5) bekezdés c) pontjában foglaltak alapján a forgalomból kivonom.

Jelen határozat ellen a **Gytv. 26. § (6)** bekezdése szerint közigazgatási eljárás keretében fellebbezésnek helye nincs, azonban a vitatott közigazgatási cselekmény közlésétől számított 30 napon belül, jogsérelemre hivatkozással, az **Ákr. 114. § (1)** bekezdése alapján a véglegessé vált döntés ellen közigazgatási per indítható a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróság előtt. A keresetlevelet a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróságnak címezve, az OGYÉI-hez kell benyújtani.

Indokolás

2016. június 30-án Svédország betérésével élt a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerint, és felkérte a Farmakovigilanciai Kockázat Értékelő Bizottságot (PRAC), hogy vizsgálja meg a „paracetamol, módosított és nyújtott hatóanyagleadású” hatóanyagot tartalmazó készítmények

előny-kockázat profilját és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. A fő biztonságossági aggály a paracetamol esetén a nagy, szupraterápiás dózis bevitelének májkárosodást okozó hatása, mely megfelelő kezelés nélkül halálos lehet.

A PRAC megvizsgálta a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozóan a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.

- A PRAC megállapította, hogy a paracetamol MR hatékonysága, mint egyetlen összetevő vagy tramadollal kombinálva, reprezentatív akut és krónikus fájdalom modellekben dokumentált, és a paracetamol és a tramadol előnyössége általánosságban jól megalapozott. A PRAC megállapította, hogy az MR kiszerezéstől várt különleges előny, a naponta bevett tabletták csökkentéséhez köthető; az egyetlen összetevőt tartalmazó készítmény esetén naponta 4 helyett 3-szor, és a kombinációs készítmények esetén egyszerűsített rendszer, mely 4 helyett 2 tablettát jelent.
- A PRAC áttekintette a benyújtott rendelkezésre álló adatokat a paracetamol tartalmú MR készítmények túladagolásával kapcsolatban, beleértve a szándékos és véletlen túladagolást. Ez magába foglalta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott írásos válaszokat és szóbeli magyarázatokat, a két érintett jogosult által benyújtott felülvizsgálati indoklásokat csakúgy, mint a két szakértő csoport javaslatait a mérgezés kezelésével, a fájdalom kezelésével és a farmakokinetikával kapcsolatban, a túladagolásra vonatkozó publikált tanulmányokat és spontán jelentéseket. A PRAC szintén megvizsgálta általánosságban a paracetamol túladagolás rizikójának kezelését mind az EU-ban, mind világszerte.
- A PRAC megvizsgálta a paracetamol MR készítmények túladagolásához köthető nagy variabilitást mutató farmakokinetikai profilt és a beteg által bevett készítmény mennyiségével és kiszerezésével kapcsolatos bizonytalanságokat, a paracetamol toxicitás hatékony kockázat csökkentésében tapasztalt kihívások növekedését.
- A PRAC szintén megállapította, hogy a paracetamol toxicitás kockázat csökkentésének megvalósításában tapasztalt bizonytalanságokon túl a tramadol biztonságossági profilja további kihívásokat jelent az elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol és tramadol kombinációs készítmények okozta túladagolás következtében kialakult toxicitás kockázatának csökkentése során (pl. KIR hatások, rohamok nagy rizikója és veseelégtelenség).
- A PRAC szintén megvizsgálta, az oktatás, a kommunikáció és a korlátozott hozzáférés segítségével, a túladagolás kockázatának csökkentését célzó, javasolt kockázat csökkentő intézkedéseket, és arra a következtetésre jutott, hogy ezen intézkedések nem elégségesek a szándékos és véletlen túladagolás kockázatának elfogadható szintre csökkentéséhez. Továbbá, a kockázat csökkentő intézkedések célja, az MR kiszerezésű paracetamolhoz vagy paracetamol és tramadol kombinációhoz és tramadolhoz köthető túladagolást követő májkárosodás kockázatának csökkentése, nem tűnt kellően hatékonyak és megbízhatónak.
- A bizottság megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok - beleértve a felülvizsgálati időszak alatt a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott részletes indoklásokat - alapján, a paracetamol MR tartalmú készítmények túladagolását követő súlyos májkárosodás kockázata nem csökkenthető megfelelően, míg a fájdalom és láz kezelése során ezen készítmény előnyei meghaladják a kockázatot.

A fentiek alapján, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja már nem kedvező és ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a Koordinációs Csoport (CMDh) egyetértett a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CMDh megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély egyik jogosultja (KRKA d.d., Novo mesto) által benyújtott, a saját készítményüket támogató dokumentációt, és arra a következtetésre jutott, hogy ez nem befolyásolja a PRAC következtetéseit.

A CMDh arra következtetésre jutott, hogy a módosított és elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények előny-kockázat profilja nem kedvező. Ezért a 2001/83/EC irányelv 116. cikke alapján a CMDh a módosított és elnyújtott hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

Az Európai Bizottság, tekintettel a koordinációs csoporton belül képviselt tagállamok többségének 2017. december 13-án elfogadott álláspontjára, 2018. február 19. napján, C(2018) 1151 számon végrehajtási határozatot adott ki, mely szerint a határozat I. mellékletében szereplő Készítmények forgalomba hozatali engedélyét fel kell függeszteni mindaddig, amíg a III. számú mellékletben szereplő feltétel –a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak biztosítaniuk kell a módosított hatóanyagleadású paracetamol tartalmú készítmények, szándékos vagy véletlen túladagolásának kockázatát megakadályozó és a májkárosodás kockázatát csökkentő megfelelő, megvalósítható és hatékony intézkedéseket alátámasztó bizonyítékokat – nem teljesül.

Mivel a Készítmény szerepel a fent nevezett listában, a Készítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztéséről határoztam és egyben a Gytv. 18. § (5) bekezdés c) pontjában foglaltak alapján elrendeltem a Készítmény összes gyártási tételének forgalomból történő kivonását.

A **Gytv. 18. § (8)** bekezdése szerint:

„A gyógyszerészeti államigazgatási szerv az Európai Gyógyszerügynökség koordinációs csoportjában elfogadott egyhangú állásfoglalás vagy az Európai Bizottság határozata alapján is felfüggesztheti, visszavonhatja a forgalomba hozatali engedélyt, továbbá elutasíthatja annak megújítását, vagy felszólíthatja a forgalomba hozatali engedély jogosultját a forgalomba hozatali engedély megfelelő módosításának kérelmezésére”

A **Gytv. 18. § (5)** bekezdése szerint:

(5) A gyógyszerészeti államigazgatási szerv a gyógyszer forgalmazását felfüggesztheti, elrendelheti annak a forgalomból történő kivonását, illetve visszahívását és megtilthatja a gyógyszer alkalmazását, ha ...

...c) a tudomására jutott adatok arra utalnak, hogy a gyógyszerrel kapcsolatban felmerült kockázatok és a gyógyszertől várható előnyök aránya oly módon változott meg, hogy kétségesé vált a biztonságos alkalmazhatóság,

Értesítési kötelezettségemnek eleget téve értesítettem a forgalomba hozatali engedély felfüggesztéséről az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló **52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 36. § (1)** bekezdésében felsoroltakat.

A fellebbezés lehetőségét a **Gytv. 26.§ (6)** bekezdése zárja ki, míg a közigazgatási per indítására vonatkozó lehetőséget az **Ákr. 114 § (1)** állapítja meg.

Az OGYÉI e határozatban foglalt döntését a **Gytv. 5. §** alapján biztosított hatáskörében, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetéről szóló **28/2015 (II.25.) Korm. rendelet 4.§ (1)** bekezdésében foglalt kijelölés alapján eljárva hozta meg.

Dr. Szolyák Tamás
főigazgató-helyettes