

19.2.2018
EMA/109109/2018

Genehmigung für das Inverkehrbringen paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung wird EU-weit ausgesetzt

Empfehlung aufgrund der Probleme bei der Behandlung einer Überdosierung
gebilligt

Am 13. Dezember 2017 billigte die CMDh¹ mehrheitlich eine Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die Genehmigung für das Inverkehrbringen paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter oder verzögerter Wirkstofffreisetzung (bei denen Paracetamol langsam über einen längeren Zeitraum als bei den üblichen Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung freigesetzt wird) auszusetzen. Die Empfehlung wurde von den Experten der Agentur im Bereich Arzneimittelsicherheit, dem Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), abgegeben.

Die CMDh stimmte mit der Position der Agentur überein, dass die Vorteile eines Präparats mit längerer Wirkdauer nicht gegenüber den mit der Behandlung einer Überdosierung des Arzneimittels verbundenen Komplikationen überwiegen, da die Behandlungsverfahren für Präparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung nicht für Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung geeignet sind. In zahlreichen Fällen ist unter Umständen gar nicht bekannt, ob es sich bei der Paracetamol-Überdosierung um ein Präparat mit sofortiger oder mit veränderter Wirkstofffreisetzung handelt. Hierdurch wird die Entscheidung darüber, wie die Überdosierung zu behandeln ist, erschwert.

Die CMDh wies insbesondere auf die Schlussfolgerung des PRAC hin, dass bislang keine praktikablen Maßnahmen ermittelt worden seien, um das Risiko für Patienten hinreichend zu senken. Darüber hinaus hatte es sich als nicht möglich erwiesen, ein praktikables, standardisiertes Verfahren zu vereinbaren, um das Behandlungsprotokoll für eine Überdosierung EU-weit so anzulegen, dass es sowohl für Paracetamol-Präparate mit sofortiger als auch für solche mit veränderter Wirkstofffreisetzung gilt. Aus diesem Grund befürwortete die CMDh die Empfehlung des PRAC, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen paracetamolhaltiger Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung, allein oder in Kombination mit dem Opioid Tramadol, auszusetzen.

Die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel gilt so lange, bis die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Nachweise über angemessene, praktikable EU-weite Maßnahmen vorlegen, die zur Vermeidung einer Überdosierung dieser Präparate und zur angemessenen Senkung der damit verbundenen Risiken beitragen.

¹ Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert.

Paracetamolhaltige Präparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung, die von dieser Überprüfung nicht betroffen sind, sind weiterhin unverändert erhältlich.

Da der Beschluss der CMDh mehrheitlich gefasst wurde, wurde er an die Europäischen Kommission weitergeleitet, die am 19.2.2018 eine endgültigen, EU-weit rechtsverbindliche Entscheidung erließ.

Informationen für Patienten

- Paracetamolhaltige Arzneimittel, bei denen der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird (Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung), werden vom Markt genommen.
- Diese Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung werden aufgrund der Schwierigkeiten bei der Behandlung von Überdosierungen vom Markt genommen.
- Einige Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung sind in Kombination mit einem anderen Schmerzmittel, Tramadol, erhältlich. Diese Kombinationspräparate werden ebenfalls vom Markt genommen.
- Wenn Sie Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung einnehmen, können Sie die Einnahme fortsetzen. Sobald Ihre Bestände jedoch aufgebraucht sind und Ihre Behandlung fortgesetzt werden muss, müssen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über das bestmögliche Ersatzpräparat sprechen.
- Herkömmliche paracetamolhaltige Präparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sind durch diese Überprüfung nicht betroffen und weiterhin unverändert erhältlich.
- Bei korrekter Anwendung in der empfohlenen Dosis ist Paracetamol ein wirksames und sicheres Mittel gegen Schmerzen und Fieber.
- Die Patienten sollten die Anwendung paracetamolhaltiger Arzneimittel gemäß den Anweisungen in der Packungsbeilage, insbesondere den Anweisungen bezüglich der einzunehmenden Menge, fortsetzen.
- Wenn Sie mehr als die empfohlene Menge eines paracetamolhaltigen Arzneimittels eingenommen haben oder dies vermuten, sollten Sie rasch einen Arzt konsultieren.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung (allein oder in Kombination mit Tramadol) wird vom EU-Markt genommen, da eine Überdosierung von Paracetamol-Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung bezüglich der Pharmakokinetik unter Umständen unvorhersehbar und kompliziert zu behandeln sein kann.
- Die bewährten Behandlungsleitlinien für eine Paracetamol-Überdosierung wurden auf der Basis von Präparaten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung entwickelt und sind möglicherweise zur Behandlung einer Überdosierung von Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung ungeeignet.
- Es gibt keine Probleme im Zusammenhang mit Paracetamol-Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, sofern die Anwendung gemäß der entsprechenden Produktinformation erfolgt. Patienten können die Behandlung in der zugelassenen Indikation und Dosierung mit etwaigen noch vorhandenen Arzneimittelbeständen unbedenklich fortsetzen. Sobald die Vorräte des Patienten aufgebraucht sind, sollte der Verschreiber bei Bedarf eine Umstellung auf ein geeignetes Alternativpräparat ansprechen.

- Bis die Präparate mit veränderter Wirkstofffreisetzung vom Markt genommen worden sein werden, sollten Anpassungen des Standardprotokolls zur Behandlung einer Paracetamol-Überdosierung in Erwägung gezogen werden. Auch wenn dies auf lokaler Ebene in Konsultation mit den örtlichen Giftinformationszentren festgelegt werden sollte, können die folgenden allgemeinen Empfehlungen hilfreich sein, sofern die lokalen Leitlinien noch nicht angepasst wurden oder bereits einen konservativeren Ansatz empfehlen:
 - Bei bekannter Überdosierung mit ≥ 10 g Paracetamol (bzw. ≥ 150 mg/kg Körpergewicht bei Kindern) oder entsprechendem Verdacht, oder wenn die Dosis unbekannt ist, sollte unabhängig vom initialen Paracetamol-Serumspiegel die Behandlung mit einem Antidot (N-Acetylcystein, NAC) unverzüglich eingeleitet werden, da die Spitzenspiegel von Paracetamol im Serum nach akuter Überdosierung von Präparaten mit veränderter Wirkstofffreisetzung bis zu 24 Stunden nach Einnahme auftreten können;
 - Wurden < 10 g Paracetamol aufgenommen, und ist die seit der Aufnahme verstrichene Zeit bekannt, ist der Paracetamol-Serumspiegel mehrfach in angemessenen Abständen (z. B. 4, 6 und 8 Stunden nach Aufnahme) zu bestimmen. Sinkt der Paracetamol-Serumspiegel nicht auf niedrige Werte ab, sind zusätzliche Probenahmen in Erwägung zu ziehen. Liegt der Paracetamol-Serumspiegel zu irgendeinem Zeitpunkt über den Werten des Behandlungsnomogramms, ist die Behandlung mit einem Antidot (NAC) angezeigt;
 - Ist die seit der Aufnahme verstrichene Zeit unbekannt, oder kann die Paracetamolkonzentration innerhalb von 8 Stunden nach der Überdosierung nicht ermittelt werden, wird empfohlen, die Behandlung mit einem Antidot (NAC) einzuleiten, ohne auf das Vorliegen der Paracetamol-Serumkonzentration zu warten;
 - Wurde eine Behandlung mit NAC eingeleitet, ist diese über den ersten 21-stündigen NAC-Behandlungszyklus hinaus fortzusetzen, falls der Paracetamolspiegel weiterhin oberhalb der Nachweigrenze (oder > 10 mg/l) liegt oder der ALT-Wert ansteigt (auf > 100 E/l). Die Behandlung ist fortzuführen, bis der Paracetamolspiegel unter die Nachweigrenze (oder 10 mg/l) bzw. der ALT-Wert unter 100 E/l fällt.
 - Das Antidot ist gemäß den Empfehlungen des Giftinformationszentrums vor Ort zu dosieren.

Die Empfehlungen der Agentur stützen sich auf eine Übersicht der vorliegenden Daten, u. a. eine retrospektive pharmakokinetische und klinische Analyse von 53 Fällen einer akuten Überdosierung von Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung des schwedischen Giftinformationszentrums.¹ Diese ergab, dass das Standardbehandlungsprotokoll unter ausschließlicher Verwendung des Rumack-Matthew-Nomogramms (oder Variationen desselben), welches sich auf herkömmliche Paracetamol-Formulierungen stützt, bei einer Überdosierung von Paracetamol-Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung möglicherweise ineffektiv ist. Der Plasma-Spitzenspiegel wird unter Umständen erst später erreicht, und hohe Konzentrationen können, insbesondere nach hohen Dosen, über mehrere Tage persistieren. Die zur Behandlung einer Überdosierung von Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung üblichen Protokolle für Probenahme- und Behandlungsregimes sind daher ungeeignet. Möglicherweise ist eine Erhöhung der NAC-Dosis erforderlich, und die optimale Dosierung wurde noch nicht ermittelt. Diese Ergebnisse werden von einer ähnlichen australischen Fallreihe bestätigt.^{2,3}

Ein Schreiben mit ausführlichen Informationen und Empfehlungen für das Vorgehen im Falle einer bekannten oder vermuteten Überdosierung paracetamolhaltiger Präparate mit veränderter

Wirkstofffreisetzung wird den Angehörigen der Heilberufe zugehen, die in den betroffenen Mitgliedstaaten Fälle von Paracetamol-Überdosierung behandeln.

Literaturverzeichnis

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.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Paracetamol wird seit vielen Jahren zur Linderung von Schmerzen und Fieber bei Erwachsenen und Kindern angewendet. Paracetamolhaltige Präparate mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sind in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen, aber nicht Gegenstand der Überprüfung durch die EMA.

Die im Rahmen dieser Überprüfung untersuchten Präparate enthalten Paracetamol zur veränderten Wirkstofffreisetzung, sind zum Einnehmen vorgesehen und besitzen eine längere Wirkdauer. Sie sind in Belgien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Island, Luxemburg, den Niederlanden, Portugal, Rumänien und Schweden unter verschiedenen Bezeichnungen, etwa Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard und Pinex Retard, erhältlich.

Paracetamolhaltige Arzneimittel mit veränderter Wirkstofffreisetzung in Kombination mit dem Opioid-Schmerzmittel Tramadol sind unter der Bezeichnung Diliban Retard oder Doreta SR in Bulgarien, Estland, Island, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, der Slowakischen Republik, Slowenien, Spanien, der Tschechischen Republik und Ungarn erhältlich. Diese Arzneimittel fallen ebenfalls unter die vorliegende Überprüfung.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Paracetamol mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurde am 30. Juni 2016 auf Ersuchen von Schweden gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der im September 2017 eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Auf Ersuchen von Unternehmen, die von der Überprüfung betroffen sind, führte der PRAC eine erneute Überprüfung durch und bestätigte im Dezember 2017 seine frühere Empfehlung. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die eine Stellungnahme verabschiedete. Die CMDh ist ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine EU-weit rechtsverbindliche Entscheidung erließ.