



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

Pozastavení uvádění přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol na trhu EU

Doporučení schváleno vzhledem k obtížnému zvládnutí problematiky předávkování

Dne 13. prosince 2017 skupina CMDh¹ většinou schválila doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky týkající se pozastavení uvádění přípravků s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním obsahujících paracetamol (jejichž účelem je uvolňovat paracetamol pomalu po delší dobu, než je obvyklé u přípravků s okamžitým uvolňováním) na trh. Doporučení vypracovali odborníci agentury na oblast bezpečnosti léčivých přípravků – Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Skupina CMDh souhlasila s doporučením agentury, že přínosy dlouhodobě působícího přípravku nepřevažovaly nad komplikacemi při řešení problematiky předávkování léčivým přípravkem, neboť postupy léčby pro přípravky s okamžitým uvolňováním nejsou vhodné pro paracetamol s řízeným uvolňováním. V mnoha případech nemusí být známo, zda předávkování paracetamolu nastalo v důsledku požití přípravků s okamžitým nebo s řízeným uvolňováním, tudíž je obtížné rozhodnout, jakým způsobem by mělo být při předávkování postupováno.

Skupina CMDh vzala na vědomí závěr výboru PRAC, že se žádná praktická opatření pro dostatečné snížení rizika u pacientů nepodařilo určit. Dále se ukázalo, že není možné se shodnout na přijatelném a standardizovaném způsobu, jak přizpůsobit postup při předávkování v celé EU tak, aby zahrnoval jak přípravky s okamžitým, tak s řízeným uvolňováním obsahující paracetamol. Skupina CMDh proto schválila doporučení výboru PRAC, že by registrace léčivých přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol, ať samostatně, nebo v kombinaci s opiátovým léčivým přípravkem tramadolem, měla být pozastavena.

Uvádění léčivých přípravků na trh bude pozastaveno, dokud společnosti, které jsou držiteli rozhodnutí o registraci, neposkytnou důkaz o vhodných a praktických opatřeních v rámci celé EU, která by pomohla předcházet předávkování tímto přípravkem a odpovídajícím způsobem snížit jeho rizika.

Přípravky s okamžitým uvolňováním obsahující paracetamol, které nejsou tímto přezkoumáním ovlivněny, budou i nadále dostupné jako dříve.

¹ Skupina CMDh je regulační orgán pro léčivé přípravky, který zastupuje členské státy Evropské unie (EU), Island, Lichtenštejnsko a Norsko.



Vzhledem k tomu, že rozhodnutí skupiny CMDh bylo schváleno většinou hlasů, bylo předloženo Evropské komisi, která dne 19. února 2018 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

Informace pro pacienty

- Léčivé přípravky obsahující paracetamol určené k uvolňování léčivé složky po dlouhou dobu (léčivé přípravky s řízeným uvolňováním) se stahují z trhu.
- Tyto léčivé přípravky s řízeným uvolňováním jsou staženy z trhu z důvodu potíží při zvládnání předávkování.
- Některé léčivé přípravky s řízeným uvolňováním jsou k dispozici v kombinaci s jiným léčivým přípravkem proti bolesti, tramadolem. Tyto kombinované léčivé přípravky se rovněž stahují.
- Pokud užíváte léčivé přípravky s řízeným uvolňováním, můžete v jejich užívání pokračovat. Budete se nicméně muset obrátit na svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám doporučil nejlepší náhradu, pokud budete potřebovat další léčbu po vyčerpání zásob léčivého přípravku.
- Běžné léčivé přípravky s okamžitým uvolňováním obsahující paracetamol nejsou tímto přezkoumáním ovlivněny a budou i nadále dostupné jako dříve.
- Paracetamol je při správném používání v doporučených dávkách účinnou a bezpečnou léčbou bolesti a horečky.
- Pacienti by měli pokračovat v užívání léčivých přípravků obsahujících paracetamol v souladu s pokyny uvedenými v příbalových informacích, a to zejména pokyny ohledně toho, jakou dávku je třeba užít.
- Pokud jste užil/a nebo se domníváte, že jste užil/a, větší než doporučené množství přípravku obsahujícího paracetamol, je nutné ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Paracetamol s řízeným uvolňováním (samotný nebo v kombinaci s tramadolem) se stahuje z trhu EU, protože předávkování přípravky s řízeným uvolňováním obsahujícími paracetamol může být z hlediska své farmakokinetiky nepředvídatelné a jeho léčba je složitá.
- Stanovené pokyny pro postup při předávkování paracetamolem vycházejí ze specifík přípravků s okamžitým uvolňováním a nemusí být účinné při předávkování paracetamolem s řízeným uvolňováním.
- V souvislosti s přípravky s řízeným uvolňováním obsahujícími paracetamol nebyly zaznamenány žádné potíže, pokud se používají v souladu s informacemi o přípravku. Pacienti mohou bezpečně pokračovat v léčbě ve schválené indikaci a dávce s použitím zbývajících množství zásob. Jakmile dojde k vyčerpání zásob pacienta, předepisující lékaři by měli v případě nutnosti zvážit přechod na vhodnou alternativu.
- Dokud nebudou přípravky s řízeným uvolňováním staženy z trhu, je nutné zvážit úpravy standardního protokolu pro předávkování paracetamolem. Pokud již nebyly upraveny místní doporučení nebo nebyl doporučen konzervativnější přístup, mohou být užitečné následující obecné pokyny, i když je nutné stanovit postup na místní úrovni po konzultaci s místními toxikologickými informačními centry:

- pokud je známo nebo existuje podezření na předávkování ve výši ≥ 10 g paracetamolu (nebo ≥ 150 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí) nebo pokud není známa dávka, měla by být okamžitě zahájena léčba antidotem (N-acetylcystein, NAC) bez ohledu na počáteční sérovou hladinu paracetamolu, jelikož hladina paracetamolu v séru po akutním předávkování přípravky s řízeným uvolňováním může kolísat až 24 hodin po požití,
- pokud bylo požití méně než 10 g paracetamolu a je známá doba od požití, je třeba ve vhodných intervalech (např. 4, 6 a 8 hodin po požití) odebrat několik vzorků séra pro stanovení hladiny paracetamolu. Je třeba zvážit odběr dalších vzorků, pokud sérové koncentrace paracetamolu neklesají na nízké hladiny. Pokud hladiny paracetamolu v séru překračují v jakémkoliv okamžiku nomogram léčby, je indikována léčba antidotem (NAC),
- pokud není známa doba od požití nebo není možné zjistit sérovou koncentraci paracetamolu do 8 hodin po předávkování, doporučuje se zahájit léčbu antidotem (NAC), aniž by se čekalo na dostupné sérové koncentrace paracetamolu,
- pokud byla léčba NAC zahájena, měla by být prodloužena nad rámec počátečních 21 hodin léčby NAC, jestliže hladina paracetamolu přetrvává nad detekovatelnou hodnotou (nebo je vyšší než 10 mg/l) nebo pokud se zvyšuje ALT (nad 100 U/l), a měla by pokračovat, dokud hladina paracetamolu neklesne pod detekovatelnou hranici (nebo pod 10 mg/l) nebo pokud hodnota ALT klesne pod 100 U/l,
- antidotum by mělo být dávkováno tak, jak doporučuje místní toxikologické centrum.

Doporučení agentury vycházejí z přehledu dostupných údajů, včetně retrospektivní farmakokinetické a klinické analýzy 53 případů akutního předávkování paracetamolem s řízeným uvolňováním provedené Švédským toxikologickým informačním centrem¹, které zjistilo, že standardní léčebný protokol používající výhradně Rumack-Matthewův nomogram (nebo jeho varianty) založený na konvenčních přípravných obsahujících paracetamol nemusí být účinný při předávkování přípravkem obsahujícím paracetamol s řízeným uvolňováním. Maximální koncentrace v plazmě může být dosažena později a vysoké koncentrace, zejména po požití velkých dávek, mohou přetrvávat několik dní. Běžné protokoly odběru vzorků a léčebné režimy používané při řešení předávkování přípravky s okamžitým uvolňováním proto nejsou vhodné. Může být nutné zvýšit dávku NAC a zatím nebylo stanoveno optimální dávkování. Tyto výsledky potvrzují podobné série případů z Austrálie^{2,3}.

Zdravotnickým pracovníkům, kteří se v dotčených členských státech zabývají předávkováním paracetamolem, bude rozeslán dopis, který poskytuje další informace a doporučení v případě známých nebo předpokládaných předávkování přípravky s řízeným uvolňováním obsahujícími paracetamol.

Použitá literatura

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 (Standardní léčebný protokol pro otravu paracetamolem může být nedostatečný po předávkování přípravkem s řízeným uvolňováním: farmakokinetická a klinická analýza 53 případů). *Clin Toxicol (Phila)* 2017 červen 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 (Předávkování paracetamolem s řízeným uvolňováním vede k opožděné a prodloužené absorpci paracetamolu). *Intern Med J* 2010; **40**(1): 72–76.

3. Graudins A. Overdose with modified-release paracetamol (Panadol Osteo®) presenting to a metropolitan emergency medicine network: a case series (Předávkování paracetamolem s řízeným uvolňováním (Panadol Osteo®) zaznamenané pro metropolitní síť pro urgentní medicínu: série případů). *Emerg Med Australas* 2014; **26**(4): 398–402.

Další informace o léčivém přípravku

Paracetamol je po mnoho let široce používán k úlevě od bolesti a horečky u dospělých a dětí. Přípravky s okamžitým uvolňováním obsahující paracetamol byly registrovány ve všech členských státech EU, ale nebyly zahrnuty do přezkumu agentury EMA.

Přípravky zahrnuté do tohoto přezkumu obsahují paracetamol pro řízené uvolňování, mají se užívat ústy a mají delší účinek. Jsou k dispozici v Belgii, Dánsku, Finsku, na Islandu, v Lucembursku, Nizozemsku, Portugalsku, Rumunsku, Řecku a ve Švédsku pod různými názvy, mj. Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard a Pinex Retard.

Léčivé přípravky s řízeným uvolňováním, které obsahují paracetamol s opiátovým přípravkem proti bolesti tramadolem, jsou k dispozici pod názvem Diliban Retard nebo Doreta SR v Bulharsku, České republice, Estonsku, na Islandu, v Litvě, Lotyšsku, Maďarsku, Polsku, Portugalsku, Rumunsku, Slovensku, Slovinsku a Španělsku a tyto léčivé přípravky jsou rovněž předmětem tohoto přezkumu.

Další informace o průběhu přezkoumání

Přezkoumání léčivých přípravků s řízeným uvolňováním obsahujících paracetamol bylo zahájeno dne 30. června 2016 na žádost Švédska podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkoumání provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor zodpovědný za hodnocení bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který v září 2017 vydal soubor doporučení. Na základě žádosti společností, které se na přezkoumání podílely, výbor PRAC v prosinci 2017 znovu přezkoumal a potvrdil své předchozí doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala stanovisko. Skupina CMDh je orgán zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené národními postupy v celé EU.

Protože stanovisko skupiny CMDh bylo přijato většinou hlasů, bylo zasláno Evropské komisi, která vydala rozhodnutí, které je právně závazné pro celou EU.