



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.2.2018
EMA/109109/2018

Produkter indeholdende paracetamol med modificeret udløsning vil blive suspenderet på EU-markedet

Henstillingen vedtaget på grund af vanskeligheden af at behandle overdosering

Den 13. december 2017 tilsluttede CMDh¹ sig ved en flertalsafgørelse en henstilling fra Det Europæiske Lægemiddelagentur om at suspendere markedsføringen af produkter, der indeholder paracetamol med modificeret udløsning eller depotvirkning (dvs. produkter beregnet til at frigive paracetamol langsomt i længere tid end de sædvanlige produkter med hurtig udløsning). Denne henstilling blev fremsat af agenturets eksperter i lægemiddelsikkerhed, Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC).

CMDh tilsluttede sig agenturets råd om, at fordelene ved et længerevirkende produkt ikke opvejer komplikationerne ved behandling af en overdosis af lægemidlet, da behandlingsprocedurerne for produkter med hurtig udløsning ikke egner sig til paracetamol med modificeret udløsning. I mange tilfælde kan der være usikkerhed om, hvorvidt en overdosis af paracetamol involverer produkter med hurtig udløsning eller med modificeret udløsning, hvilket gør det vanskeligt at afgøre, hvordan en overdosis skal behandles.

CMDh noterede sig PRAC's konklusion om, at der ikke var identificeret praktiske foranstaltninger til at nedsætte risikoen for patienterne tilstrækkeligt. Desuden havde det ikke vist sig muligt at nå frem til en brugbar standardiseret måde at tilpasse behandlingen af overdosering på i hele EU, der omfatter paracetamolprodukter med både hurtig udløsning og modificeret udløsning. CMDh tilsluttede sig derfor PRAC's henstilling om, at markedsføringstilladelserne bør suspenderes for lægemidler indeholdende paracetamol med modificeret udløsning, alene eller i kombination med opioidlægemidlet tramadol.

Lægemidlerne vil forblive suspenderet, medmindre de virksomheder, der er indehavere af markedsføringstilladelse, kan fremlægge bevis for egnede EU-dækkende praktiske foranstaltninger, der medvirker til at forhindre overdosering med disse produkter og nedsætter risikoen derved tilstrækkeligt.

Paracetamolprodukter med hurtig udløsning, der ikke er omfattet af denne gennemgang, vil fortsat være tilgængelige som før.

Da CMDh's afgørelse blev truffet ved flertalsafstemning, blev den overgivet til Europa-Kommissionen, som udstedte en endelig, retligt bindende afgørelse med gyldighed i hele EU den 19.2.2018.

¹ CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge.



Information til patienter

- Lægemidler, der indeholder paracetamol og er beregnet til at frigive det aktive indholdsstof i lang tid (lægemidler med modificeret udløsning) bliver taget af markedet.
- Disse lægemidler med modificeret udløsning tages af markedet på grund af vanskeligheden af at behandle en overdosis.
- Nogle lægemidler med modificeret udløsning er tilgængelige i kombination med tramadol, der er et andet smertestillende middel. Sådanne kombinationsprodukter bliver også taget af markedet.
- Hvis du tager lægemidler med modificeret udløsning, kan du fortsætte med det. Har du brug for yderligere behandling, når din beholdning slipper op, må du imidlertid tale med lægen eller apoteket om, hvad der er den bedste erstatning.
- Paracetamolprodukter "med hurtig udløsning" er ikke omfattet af denne gennemgang og vil fortsat være tilgængelige som før.
- Når paracetamol anvendes korrekt og i de anbefalede doser, er det et effektivt og sikkert middel mod smerter og feber.
- Ved anvendelse af lægemidler med paracetamol bør man fortsat følge anvisningerne i indlægssedlerne, navnlig om, hvor meget man skal tage.
- Du skal straks søge læge, hvis du har taget eller tror du har taget mere end den anbefalede mængde af et paracetamolholdigt produkt.

Information til sundhedspersoner

- Paracetamol med modificeret frigivelse (alene eller kombineret med tramadol) bliver taget af EU-markedet, da overdosering af paracetamolprodukter med modificeret udløsning kan indebære uforudsigelig farmakokinetik og kan være kompliceret at behandle.
- De fastlagte retningslinjer for behandling af paracetamoloverdosering er baseret på produkter med hurtig udløsning og er ikke nødvendigvis effektive til behandling af overdosering af paracetamol med modificeret udløsning.
- Paracetamol i præparater med modificeret udløsning giver ikke anledning til problemer, når de anvendes i overensstemmelse med produktinformationen. Patienterne kan uden risiko fortsætte behandlingen med den tilbageværende beholdning ved de godkendte indikationer og doser. Den ordinerende bør drøfte skift til et eventuelt nødvendigt egnet alternativ, når patientens beholdning er opbrugt.
- Indtil produkterne med modificeret udløsning er fjernet fra markedet, bør det overvejes at foretage tilpasninger af standardprotokollen for overdosering med paracetamol. Dette bør fastlægges lokalt i samråd med den lokale giftinformation, men følgende generelle retningslinjer kan være nyttige, medmindre de lokale retningslinjer allerede er tilpasset eller i forvejen anbefaler en mere forsigtig tilgang:
 - Ved kendt eller mistænkt overdosering med ≥ 10 g paracetamol (eller ≥ 150 mg/kg legemsvægt hos børn), eller ved ukendt dosis bør der straks iværksættes behandling med antidot (N-acetylcystein, NAC) uanset det initiale niveau af serum-paracetamol, da der kan gå op til 24 timer efter indtagelsen, før det maksimale niveau af serum-paracetamol indtræder efter akut overdosering med produkter med modificeret frigivelse.

- Hvis der er indtaget <10 g paracetamol, og tidsrummet siden indtagelsen kendes, bør der tages gentagne prøver til bestemmelse af paracetamol med passende intervaller (f.eks. 4, 6 og 8 timer efter indtagelsen). Hvis serum-paracetamol ikke falder til et lavt niveau, bør det overvejes at tage yderligere prøver. Hvis niveauet af serum-paracetamol på noget tidspunkt overstiger behandlingsnomogrammet, er behandling med antidot (NAC) indiceret.
- Hvis det ikke vides, hvor lang tid der er gået siden indtagelsen, eller hvis værdierne af serum-paracetamol ikke foreligger inden for 8 timer efter overdoseringen, anbefales det at indlede behandling med antidot (NAC) uden at afvente værdierne af serum-paracetamol.
- Hvis NAC-behandling er indledt, bør den forlænges ud over det første 21-timers NAC-behandlingsforløb, såfremt niveauet af paracetamol fortsat er over detektionsgrænsen (eller over 10 mg/l), eller såfremt ALT stiger (til over 100 E/L), og behandlingen fortsættes, indtil paracetamol er under detektionsgrænsen (eller 10 mg/l), eller hvis ALT falder til under 100 E/L.
- Antidot doseres som anbefalet af det lokale giftinformationscenter.

Agenturets henstillinger er baseret på en gennemgang af tilgængelige data, herunder en retrospektiv farmakokinetisk og klinisk analyse af 53 tilfælde af akut overdosering med paracetamol med modificeret udløsning, der er foretaget af den svenske Giftinformationscentralen¹, og hvor det blev konkluderet, at standardbehandlingsprotokollen, der udelukkende benytter Rumack-Matthew nomogrammet (eller varianter deraf) og er baseret på konventionelle formuleringer af paracetamol, ikke nødvendigvis er effektiv ved overdosering af paracetamol-formuleringer med modificeret udløsning. Den maksimale plasmakoncentration kan indtræde senere, og høje koncentrationer kan persistere i flere dage, navnlig efter store doser. De sædvanlige protokoller for prøveudtagning og behandling, der ligger til grund for behandling af overdosering af formuleringer med hurtig udløsning, er derfor ikke tilstrækkelige. Det kan være nødvendigt at øge NAC-dosis, og den optimale dosering er ikke fastlagt. Disse resultater bekræfter en tilsvarende række tilfælde^{2,3} i Australien.

Der vil blive udsendt et brev med yderligere information og rådgivning med henblik på kendt eller formodet overdosering af produkter indeholdende paracetamol med modificeret udløsning til sundhedspersoner, der behandler overdosering af paracetamol i de berørte medlemsstater.

Litteraturhenvisninger

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.

Mere om lægemidlet

Paracetamol har haft udbredt anvendelse i mange år til lindring af smerter og feber hos voksne og børn. Paracetamolholdige produkter med hurtig udløsning er godkendt i alle EU-medlemsstater, men er ikke omfattet af EMA's gennemgang.

De produkter, der er omfattet af denne undersøgelse, indeholder paracetamol med modificeret frigivelse, er beregnet til at blive taget gennem munden og virker i længere tid. De er tilgængelige i Belgien, Danmark, Finland, Grækenland, Island, Luxembourg, Nederlandene, Portugal, Rumænien og Sverige under forskellige navne, herunder Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard og Pinex Retard.

Lægemidler med modificeret udløsning, der indeholder paracetamol sammen med det smertestillende opioid tramadol, er tilgængelige under navnene Diliban Retard eller Doreta SR i Bulgarien, Tjekkiet, Estland, Ungarn, Island, Letland, Litauen, Polen, Portugal, Rumænien, Slovakiet, Slovenien og Spanien, og disse lægemidler er også omfattet af denne gennemgang.

Mere om proceduren

Gennemgangen af paracetamol med modificeret udløsning blev indledt den 30. juni 2016 i medfør af [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#) på anmodning af Sverige.

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte henstillinger i september 2017. På anmodning af de virksomheder, der var omfattet af gennemgangen, foretog PRAC en fornyet gennemgang og bekræftede sin tidligere henstilling fra december 2017. PRAC's henstillinger blev overgivet til Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure — lægemidler til mennesker (CMDh), som vedtog et standpunkt. CMDh er en lægemiddelfmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater, Island, Liechtenstein og Norge. Den har ansvar for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Da CMDh's standpunkt var vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev det fremsendt til Europa-Kommissionen, som vedtog en retligt bindende afgørelse for hele EU.