



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018  
EMA/109109/2018

## Αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη στην αγορά της ΕΕ

Έγκριση σύστασης λόγω της δυσκολίας στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Στις 13 Δεκεμβρίου 2017 η CMDh<sup>1</sup> ενέκρινε κατά πλειοψηφία μια σύσταση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη (τα οποία έχουν σχεδιαστεί για βραδεία αποδέσμευση της παρακεταμόλης σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τα συνήθη προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης). Η σύσταση έγινε από τους εμπειρογνώμονες του Οργανισμού για την ασφάλεια των φαρμάκων, την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Η CMDh συμφώνησε με τη συμβουλή του Οργανισμού σύμφωνα με την οποία τα πλεονεκτήματα ενός προϊόντος με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης δεν υπερτερούν των επιπλοκών της αντιμετώπισης τυχόν υπερδοσολογίας του φαρμάκου, καθώς οι διαδικασίες αντιμετώπισης για τα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης δεν είναι κατάλληλες για την παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης. Σε πολλές περιπτώσεις, μπορεί να μην είναι γνωστό αν μια υπερδοσολογία παρακεταμόλης αφορά προϊόν άμεσης αποδέσμευσης ή τροποποιημένης αποδέσμευσης, κάτι που καθιστά δύσκολη την επιλογή του τρόπου αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας.

Η CMDh έλαβε υπόψη το συμπέρασμα της PRAC ότι δεν έχουν προσδιοριστεί πρακτικά μέτρα για την επαρκή μείωση του κινδύνου για τους ασθενείς. Επιπλέον, δεν κατέστη δυνατό να συμφωνηθεί ένας εφικτός και τυποποιημένος τρόπος για να προσαρμοσθεί η αντιμετώπιση των περιστατικών υπερδοσολογίας σε ολόκληρη την ΕΕ, έτσι ώστε να καλυφθούν αμφότερα τα προϊόντα παρακεταμόλης άμεσης και τροποποιημένης αποδέσμευσης. Ως εκ τούτου, η CMDh ενέκρινε τη σύσταση της PRAC ότι οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με το οποιοδήποτε φάρμακο τραμαδόλη, θα πρέπει να ανασταλούν.

Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων θα παραμείνουν σε αναστολή εκτός εάν οι εταιρείες που κατέχουν τις άδειες προσκομίσουν στοιχεία για κατάλληλα και πρακτικά μέτρα που μπορούν να εφαρμοστούν σε ολόκληρη την ΕΕ για την πρόληψη της υπερδοσολογίας αυτών των προϊόντων και την επαρκή μείωση των σχετιζόμενων κινδύνων.

<sup>1</sup> Η CMDh είναι η ρυθμιστική αρχή φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία.



Τα προϊόντα παρακεταμόλης άμεσης αποδέσμευσης, τα οποία δεν επηρεάζονται από αυτήν την επανεξέταση, θα συνεχίσουν να διατίθενται όπως και πριν.

Επειδή η απόφαση της CMDh ελήφθη κατά πλειοψηφία, διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία εξέδωσε οριστική, νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ στις 19/02/2018.

### **Πληροφορίες για τους ασθενείς**

- Τα φάρμακα που περιέχουν παρακεταμόλη και έχουν σχεδιαστεί για την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας σε μεγάλο χρονικό διάστημα (φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης) αποσύρονται από την αγορά.
- Αυτά τα φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης αποσύρονται από την αγορά εξαιτίας της δυσκολίας αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας.
- Ορισμένα φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης διατίθενται σε συνδυασμό με ένα άλλο παυσίπονο, την τραμαδόλη. Αυτά τα προϊόντα συνδυασμού αποσύρονται επίσης.
- Εάν παίρνετε φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης, μπορείτε να συνεχίσετε τη λήψη τους. Ωστόσο, θα χρειαστεί να μιλήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με την καλύτερη επιλογή αντικατάστασής τους, εάν χρειάζεστε περαιτέρω θεραπεία μόλις εξαντληθεί το απόθεμά σας.
- Τα συνηθισμένα προϊόντα παρακεταμόλης «άμεσης αποδέσμευσης» δεν επηρεάζονται από αυτήν την επανεξέταση και θα συνεχίσουν να διατίθενται όπως και πριν.
- Όταν χρησιμοποιείται σωστά και στις συνιστώμενες δόσεις, η παρακεταμόλη είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για τον πόνο και τον πυρετό.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν φάρμακα που περιέχουν παρακεταμόλη σύμφωνα με τις οδηγίες στα φύλλα οδηγιών χρήσης, ιδιαίτερα τις οδηγίες σχετικά με τη δόση που πρέπει να λαμβάνουν.
- Θα πρέπει να αναζητήσετε άμεσα ιατρική συμβουλή, εάν έχετε πάρει ή νομίζετε ότι έχετε πάρει οποιοδήποτε προϊόν που περιέχει παρακεταμόλη σε ποσότητα μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη.

### **Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας**

- Η παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης (μόνη της ή σε συνδυασμό με τραμαδόλη) αποσύρεται από την αγορά της ΕΕ, καθώς οι υπερδοσολογίες με τα προϊόντα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης μπορεί να έχουν απρόβλεπτη φαρμακοκινητική και να απαιτούν σύνθετη αντιμετώπιση.
- Οι καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για την υπερδοσολογία παρακεταμόλης βασίζονται στα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης και ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση των υπερδοσολογιών παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης.
- Δεν υπάρχουν προβλήματα με τα σκευάσματα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος. Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν με ασφάλεια τη θεραπεία σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη και δοσολογία με το απόθεμα που τους έχει απομείνει. Οι συνταγογραφούντες θα πρέπει να συζητήσουν τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία όταν εξαντληθεί το απόθεμα των ασθενών, εφόσον αυτό είναι απαραίτητο.

- Έως ότου αποσυρθούν από την αγορά τα προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογών του καθιερωμένου πρωτοκόλλου αντιμετώπισης της υπερδοσολογίας παρακεταμόλης. Παρότι αυτό θα πρέπει να προσδιοριστεί σε τοπικό επίπεδο κατόπιν διαβούλευσης με τα τοπικά κέντρα δηλητηριάσεων, οι ακόλουθες γενικές οδηγίες μπορεί να είναι χρήσιμες, εκτός εάν οι τοπικές κατευθυντήριες γραμμές έχουν ήδη προσαρμοστεί ή συνιστούν ήδη μια πιο συντηρητική προσέγγιση:
  - όταν υπάρχει γνωστή ή πιθανολογούμενη υπερδοσολογία με  $\geq 10$  g παρακεταμόλης (ή  $\geq 150$  mg/kg σωματικού βάρους στα παιδιά) ή όταν η δόση είναι άγνωστη, θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως θεραπεία με αντίδοτο (N-ακετυλοκυστεΐνη, NAC), ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο παρακεταμόλης στον ορό, καθώς το επίπεδο της παρακεταμόλης στον ορό μετά από οξεία υπερδοσολογία με προϊόντα τροποποιημένης αποδέσμευσης μπορεί να φτάσει στις μέγιστες τιμές του έως και 24 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου,
  - όταν έχουν ληφθεί  $< 10$  g παρακεταμόλης και ο χρόνος που έχει παρέλθει από την κατάποση είναι γνωστός, θα πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλά δείγματα παρακεταμόλης ορού σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα (π.χ. 4, 6, και 8 ώρες μετά την κατάποση). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης επιπρόσθετων δειγμάτων, εάν οι συγκεντρώσεις της παρακεταμόλης στον ορό δεν μειώνονται σε χαμηλά επίπεδα. Εάν τα επίπεδα παρακεταμόλης στον ορό υπερβαίνουν το νομόγραμμα θεραπείας σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο, τότε ενδείκνυται η θεραπεία με αντίδοτο (NAC),
  - εάν ο χρόνος από την κατάποση δεν είναι γνωστός ή η συγκέντρωση της παρακεταμόλης στον ορό δεν μπορεί να ληφθεί εντός 8 ωρών από την υπερδοσολογία, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με αντίδοτο (NAC) χωρίς αναμονή μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων για τις συγκεντρώσεις παρακεταμόλης στον ορό,
  - εάν έχει ξεκινήσει θεραπεία με NAC, θα πρέπει να παρατείνεται πέραν του πρώτου κύκλου αγωγής με NAC διάρκειας 21 ωρών, εάν το επίπεδο παρακεταμόλης παραμένει πάνω από το όριο ανίχνευσης (ή υπερβαίνει τα 10 mg/L) ή αν η ALT αυξάνεται (υπερβαίνει τα 100 U/L), και θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου η παρακεταμόλη μειωθεί κάτω από το όριο ανίχνευσης (ή 10 mg/L) ή η ALT μειωθεί κάτω από τα 100 U/L,
  - το αντίδοτο θα πρέπει χορηγείται στη δόση που συνιστάται από το τοπικό κέντρο δηλητηριάσεων.

Οι συστάσεις του Οργανισμού βασίζονται σε ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης μιας αναδρομικής φαρμακοκινητικής και κλινικής ανάλυσης 53 περιστατικών οξείας υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης από το σουηδικό κέντρο δηλητηριάσεων,<sup>1</sup> μέσω της οποίας διαπιστώθηκε ότι το καθιερωμένο πρωτόκολλο θεραπείας με αποκλειστική χρήση του νομογράμματος Rumack-Matthew (ή παραλλαγών του), το οποίο βασίζεται στα συμβατικά σκευάσματα παρακεταμόλης, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό για υπερδοσολογίες με σκευάσματα παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να σημειωθεί αργότερα, ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις, ιδίως μετά από μεγάλες δόσεις, μπορεί να εμμένουν για αρκετές ημέρες. Επομένως, τα συνήθη πρωτόκολλα δειγματοληψίας και θεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης δεν είναι επαρκή. Ενδεχομένως να είναι αναγκαία η αύξηση της δόσης της NAC, ενώ δεν έχει προσδιοριστεί η βέλτιστη δοσολογία. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν μια παρόμοια σειρά περιστατικών στην Αυστραλία.<sup>2,3</sup>

Μια επιστολή με περισσότερες πληροφορίες και συμβουλές για περιπτώσεις γνωστών ή πιθανολογούμενων υπερδοσολογιών με προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη τροποποιημένης αποδέσμευσης θα διανεμηθεί στους επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν περιστατικά υπερδοσολογίας παρακεταμόλης στα επηρεαζόμενα κράτη μέλη.

### Παραπομπές

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.

---

### Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται ευρέως επί σειρά ετών για την ανακούφιση του πόνου και του πυρετού σε ενήλικες και παιδιά. Τα προϊόντα άμεσης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη έχουν εγκριθεί σε όλα κράτη μέλη της ΕΕ, αλλά δεν περιλαμβάνονται στην επανεξέταση του EMA.

Τα προϊόντα που καλύπτονται από την παρούσα επανεξέταση περιέχουν παρακεταμόλη για τροποποιημένη αποδέσμευση και προορίζονται για λήψη από του στόματος και για δράση μεγαλύτερης διάρκειας. Διατίθενται στο Βέλγιο, τη Δανία, τη Φινλανδία, την Ελλάδα, την Ισλανδία, το Λουξεμβούργο, τις Κάτω Χώρες, την Πορτογαλία, τη Ρουμανία και τη Σουηδία υπό διάφορες ονομασίες, όπως Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard και Pinex Retard.

Τα φάρμακα τροποποιημένης αποδέσμευσης που περιέχουν παρακεταμόλη μαζί με το οπιοειδές αναλγητικό τραμαδόλη είναι διαθέσιμα υπό τις ονομασίες Diliban Retard ή Doreta SR στη Βουλγαρία, την Τσεχική Δημοκρατία, την Εσθονία, την Ουγγαρία, την Ισλανδία, τη Λετονία, τη Λιθουανία, την Πολωνία, την Πορτογαλία, τη Ρουμανία, τη Σλοβακία, τη Σλοβενία και την Ισπανία. Αυτά τα φάρμακα καλύπτονται επίσης από την παρούσα επανεξέταση.

### Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 30 Ιουνίου 2016, κατόπιν αιτήματος της Σουηδίας, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης της παρακεταμόλης τροποποιημένης αποδέσμευσης, σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση της ασφάλειας των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, η οποία διατύπωσε συστάσεις τον Σεπτέμβριο του 2017. Κατόπιν αιτήματος των εταιρειών που συμμετείχαν στην επανεξέταση, η PRAC επανεξέτασε και επιβεβαίωσε την προηγούμενη σύστασή της τον Δεκέμβριο του 2017. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και εξέδωσε γνώμη. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη

της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι αρμόδια για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φάρμακα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθώς η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, η θέση της CMDh διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ.