



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.2.2018.  
EMA/109109/2018

## Obustava prodaje lijekova koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem na tržištu EU-a

Usvojena preporuka zbog poteškoća u postupanju kod predoziranja

CMDh<sup>1</sup> je 13. prosinca 2017. većinom glasova prihvatio preporuku Europske agencije za lijekove za obustavu stavljanja u promet lijekova koji sadrže paracetamol s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem (namijenjeni za postupno oslobađanje paracetamola tijekom duljeg razdoblja nego kod uobičajenih lijekova s trenutnim oslobađanjem). Preporuku su iznijeli stručnjaci za sigurnost lijekova pri Agenciji, Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).

CMDh se složio s mišljenjem Agencije da prednosti lijeka s duljim djelovanjem ne nadmašuju komplikacije u postupanju pri predoziranju jer postupci liječenja kod lijekova s trenutnim oslobađanjem nisu primjereni za lijekove koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem. U mnogim slučajevima ne bi se moglo utvrditi uključuje li predoziranje paracetamolom lijekove s trenutnim oslobađanjem ili lijekove s prilagođenim oslobađanjem, te bi donošenje odluke o načinu postupanja kod predoziranja bilo otežano.

CMDh je primio na znanje zaključak PRAC-a da nisu utvrđene praktične mjere kojima bi se dostatno smanjio rizik za bolesnike. Nadalje, pokazalo se da nije moguće ustanoviti izvediv i standardiziran način prilagodbe postupka pri predoziranju širom EU-a koji bi obuhvatio lijekove koji sadrže paracetamol i s trenutnim i s prilagođenim oslobađanjem. Stoga je CMDh prihvatio preporuku PRAC-a za obustavu odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem kao jedini sastojak, ili u kombinaciji s opioidnim lijekom tramadolom.

Obustava za te lijekove ostaje na snazi, osim ako tvrtke koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet mogu pružiti dokaze o odgovarajućim i praktičnim mjerama na razini EU-a koje bi pomogle u sprječavanju predoziranja tim lijekovima i dostatno smanjile rizike.

Lijekovi koji sadrže paracetamol s trenutnim oslobađanjem koji nisu obuhvaćeni ovim ocjenjivanjem i dalje će biti dostupni.

Budući da je odluka CMDh-a usvojena većinom glasova, poslana je Europskoj komisiji koja je 19. veljače 2018. objavila konačnu zakonski obvezujuću odluku koja vrijedi na cijelom području EU-a.

---

<sup>1</sup> CMDh je regulatorno tijelo za lijekove koje zastupa države članice Europske unije (EU), Island, Lihtenštajn i Norvešku.



## Informacije za bolesnike

- Lijekovi koji sadrže paracetamol namijenjeni oslobađanju djelatnog sastojka tijekom duljeg razdoblja (lijekovi s prilagođenim oslobađanjem) povlače se s tržišta.
- Ti lijekovi s prilagođenim oslobađanjem povlače se s tržišta zbog poteškoća u postupanju pri predoziranju.
- Neki od lijekova s prilagođenim oslobađanjem dostupni su u kombinaciji s drugim analgetikom, tramadolom. Ti kombinirani lijekovi također se povlače s tržišta.
- Ako uzimate lijekove s prilagođenim oslobađanjem, možete nastaviti s njihovom primjenom. Međutim, morat ćete se savjetovati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom u pogledu najbolje zamjene ako vam nakon što potrošite svoju zalihu lijeka i dalje bude potrebno liječenje.
- Uobičajeni lijekovi koji sadrže paracetamol s trenutnim oslobađanjem nisu obuhvaćeni ovim ocjenjivanjem te će i dalje biti dostupni.
- Ako se primjenjuje na ispravan način i u preporučenim dozama, paracetamol je djelotvoran i siguran lijek za liječenje boli i vrućice.
- Bolesnici trebaju nastaviti primjenjivati lijekove koji sadrže paracetamol u skladu s uputama iz upute o lijeku, osobito uputama o količini lijeka koja se uzima.
- Odmah potražite liječničku pomoć ako ste uzeli ili mislite da ste možda uzeli više od preporučene količine bilo kojeg lijeka koji sadrži paracetamol.

## Informacije za zdravstvene radnike

- Lijekovi s prilagođenim oslobađanjem paracetamola (jedini sastojak ili u kombinaciji s tramadolom) povlače se s tržišta EU-a jer farmakokinetika lijekova koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem u slučaju predoziranja može biti nepredvidljiva, a postupci liječenja složeni.
- Utvrđene smjernice za liječenje predoziranja paracetamolom temelje se na lijekovima s trenutnim oslobađanjem i možda neće biti učinkovite za liječenje predoziranja paracetamolom s prilagođenim oslobađanjem.
- Problemi nisu prisutni ako se pripravci paracetamola s prilagođenim oslobađanjem primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku. Bolesnici mogu nastaviti sa sigurnim liječenjem preostalim zalihama lijeka u okviru odobrene indikacije i doza. Nakon što bolesnici potroše zalihu lijeka, liječnici koji propisuju lijek trebali bi savjetovati prelazak na odgovarajuću zamjenu, ako je to potrebno.
- Do povlačenja lijekova s prilagođenim oslobađanjem s tržišta trebalo bi razmotriti prilagodbe standardnog protokola liječenja predoziranja paracetamolom. Iako bi to trebalo utvrditi na lokalnoj razini u savjetovanju s lokalnim centrima za kontrolu otrovanja, opće smjernice u nastavku mogle bi biti od pomoći, ako lokalne smjernice nisu već prilagođene ili ne preporučuju konzervativniji pristup:
  - ako je utvrđeno predoziranje s  $\geq 10$  g paracetamola (ili  $\geq 150$  mg/kg tjelesne težine u djece) ili se sumnja na njega, ili ako doza nije poznata, potrebno je odmah započeti liječenje antidotom (N-acetilcistein (NAC)), bez obzira na početnu razinu paracetamola u serumu, jer razina paracetamola u serumu nakon akutnog predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem može doseći vršnu vrijednost do 24 sata nakon ingestije;

- ako je progutano < 10 g paracetamola te je poznato vrijeme ingestije, potrebno je uzeti više uzoraka paracetamola u serumu u odgovarajućim intervalima (npr. 4, 6, i 8 sati nakon ingestije). Treba razmotriti uzimanje dodatnih uzoraka ako se koncentracije paracetamola u serumu ne spuštaju na nisku razinu. Liječenje antidotom (NAC) indicirano je ako razine paracetamola u serumu u bilo kojem trenutku prijeđu liniju nomograma za liječenje;
- ako nije poznato vrijeme koje je proteklo nakon ingestije ili se nalaz koncentracije paracetamola u serumu ne može dobiti unutar osam sati od predoziranja, preporučuje se početak liječenja antidotom (NAC) bez čekanja da koncentracija paracetamola u serumu postane dostupna;
- ako se započelo s liječenjem N-acetilcisteinom, potrebno ga je produljiti nakon isteka prvog ciklusa liječenja od 21 sata ako razina paracetamola ostane iznad granice detekcije (ili veća od 10 mg/L), ili ako se razina ALT-a povećava (veća od 100 U/L), te treba nastaviti s liječenjem sve dok se paracetamol ne spusti ispod granice detekcije (ili 10 mg/L) ili ako se razina ALT-a spusti ispod 100 U/L;
- doziranje antidota treba biti u skladu s preporukama lokalnog centra za kontrolu otrovanja.

Preporuke Agencije temelje se na pregledu dostupnih podataka, uključujući retrospektivnu farmakokinetičku i kliničku analizu 53 slučaja akutnog predoziranja lijekovima s prilagođenim oslobađanjem paracetamola koju je proveo švedski centar za kontrolu otrovanja<sup>1</sup>, kojim je utvrđeno da protokol standardnog liječenja, u kojem se koristi isključivo Rumack–Matthewov nomogram (ili njegove varijante) temeljen na konvencionalnim formulacijama paracetamola, možda neće biti djelotvoran pri predoziranju formulacijama s prilagođenim oslobađanjem paracetamola. Najveća koncentracija u plazmi može nastupiti naknadno, a visoke koncentracije mogu potrajati nekoliko dana, posebno nakon visokih doza. Stoga nisu primjereni uobičajeni protokoli uzorkovanja i režimi liječenja koji se primjenjuju u liječenju predoziranja formulacijama s trenutnim oslobađanjem. Povećanje doze N-acetilcisteina može biti potrebno, a optimalno doziranje nije utvrđeno. Ti rezultati potvrđuju sličnu seriju slučajeva u Australiji.<sup>2,3</sup>

Dopis s dodatnim informacijama i savjetima u slučaju poznatog predoziranja ili sumnje na predoziranje lijekovima koji sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem proslijedit će se zdravstvenim radnicima koji liječe predoziranje paracetamolom u državama članicama na koje se to odnosi.

## Reference

1. Salmonson H., Sjöberg G., Brogren J., Protokol standardnog liječenja otrovanja paracetamolom možda nije primjeren nakon predoziranja formulacijom s prilagođenim oslobađanjem: farmakokinetička i klinička analiza 53 slučaja. *Clin Toxicol (Phila)* 23. lipnja 2017.: 1-6. doi: 10.1080/15563650.2017.1339887
2. Graudins A., Chiew A., Chan B., Predoziranje lijekovima s prilagođenim oslobađanjem paracetamola rezultira zakašnjelom i produljenom apsorpcijom paracetamola. *Intern Med J* 2010.; **40**(1): 72-6.
3. Graudins A., Predoziranje lijekom s prilagođenim oslobađanjem paracetamola (Panadol Osteo®) u gradskoj mreži hitne medicine: serija slučajeva. *Emerg Med Australas* 2014.; **26**(4): 398-402.

---

## Više o lijeku

Paracetamol je dugi niz godina u širokoj uporabi za ublažavanje boli i vrućice u odraslih osoba i djece. Lijekovi koji sadrže paracetamol s trenutnim oslobađanjem odobreni su u svim državama članicama EU-a, no nisu obuhvaćeni ocjenom koju je provela EMA.

Lijekovi obuhvaćeni ovim ocjenjivanjem sadrže paracetamol s prilagođenim oslobađanjem, namijenjeni su za uzimanje kroz usta i imaju dulje djelovanje. Dostupni su u Belgiji, Danskoj, Finskoj, Grčkoj, Islandu, Luksemburgu, Nizozemskoj, Portugalu, Rumunjskoj i Švedskoj pod različitim nazivima, uključujući Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard i Pinex Retard.

Lijekovi koji sadrže paracetamol u kombinaciji s opioidnim analgetikom tramadolom dostupni su pod nazivima Diliban Retard ili Doreta SR u Bugarskoj, Češkoj Republici, Estoniji, Mađarskoj, Islandu, Latviji, Litvi, Poljskoj, Portugalu, Rumunjskoj, Slovačkoj, Sloveniji i Španjolskoj, i ti su lijekovi također obuhvaćeni ovim ocjenjivanjem.

## Više o postupku

Ocjenjivanje lijekova s prilagođenim oslobađanjem paracetamola započeto je 30. lipnja 2016. na zahtjev Švedske u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosti lijekova za humanu uporabu, koji je u rujnu 2017. donio niz preporuka. Nakon zaprimanja zahtjeva tvrtki obuhvaćenih ocjenjivanjem, PRAC je u prosincu 2017. ponovno razmotrio i potvrdio svoju prethodnu preporuku. Preporuka PRAC-a poslana je Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je donijela odluku. CMDh je tijelo koje zastupa države članice Europske unije (EU) te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima širom EU-a.

Budući da je CMDh-ovo stajalište usvojeno većinom glasova, ono je poslano Europskoj komisiji, koja je objavila odluku koja je zakonski obvezujuća na području cijelog EU-a.