



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

I medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato sospesi dal mercato dell'UE

La raccomandazione è stata approvata a causa della difficoltà nella gestione del sovradosaggio

Il 13 dicembre 2017 il CMDh¹ ha approvato a maggioranza la raccomandazione dell'Agenzia europea per i medicinali di sospendere la commercializzazione di prodotti contenenti paracetamolo a rilascio modificato o prolungato (progettati per rilasciare il paracetamolo lentamente per un periodo più lungo rispetto ai normali prodotti a rilascio immediato). La raccomandazione è stata formulata dagli esperti dell'Agenzia in materia di sicurezza dei medicinali, il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Il CMDh concorda con il parere dell'Agenzia secondo cui i vantaggi di un prodotto ad azione prolungata non sono superiori alle complicazioni derivanti dalla gestione di un sovradosaggio del medicinale, poiché le procedure di trattamento sviluppate per i prodotti a rilascio immediato non sono appropriate per il paracetamolo a rilascio modificato. In molti casi può non essere noto se un sovradosaggio di paracetamolo coinvolga prodotti a rilascio immediato o a rilascio modificato, rendendo difficile decidere come gestire il sovradosaggio.

Il CMDh ha preso nota della conclusione del PRAC secondo cui non sono state individuate misure pratiche in grado di ridurre in modo sufficiente il rischio per i pazienti. Inoltre, non è stato possibile concordare un modo fattibile e standardizzato per adattare la gestione del sovradosaggio nell'UE in modo da comprendere i prodotti contenenti paracetamolo sia a rilascio immediato che a rilascio modificato. Il CMDh ha pertanto approvato la raccomandazione del PRAC secondo cui occorre sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato, da solo o in associazione con il medicinale oppioide tramadolo.

I medicinali rimarranno sospesi a meno che le aziende titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio non siano in grado di fornire prove di misure pratiche appropriate a livello dell'UE per contribuire a evitare il sovradosaggio di questi prodotti e ridurre adeguatamente i rischi.

I prodotti contenenti paracetamolo a rilascio immediato, che non sono interessati da questa revisione, continueranno a essere disponibili come prima.

¹ Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE), l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia.



Poiché è stata approvata a maggioranza dei voti, la decisione del CMDh è stata trasmessa alla Commissione europea, che in data 19 febbraio 2018 ha emesso una decisione definitiva giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

Informazioni per i pazienti

- I medicinali a base di paracetamolo progettati per rilasciare il principio attivo per un periodo prolungato (medicinali a rilascio modificato) sono ritirati dal mercato.
- Tali medicinali a rilascio modificato vengono ritirati dal mercato a causa della difficoltà nella gestione dei sovradosaggi.
- Alcuni medicinali a rilascio modificato sono disponibili in associazione con un altro antidolorifico, il tramadolo. Anche questi prodotti combinati sono ritirati dal mercato.
- Se sta assumendo medicinali a rilascio modificato, può continuare a prenderli. Tuttavia, se avrà bisogno di proseguire la cura dopo aver esaurito la scorta di tali medicinali, dovrà consultare il medico o il farmacista per farsi consigliare il migliore prodotto sostitutivo.
- Questa revisione non riguarda i normali medicinali contenenti paracetamolo a rilascio immediato, che continueranno a essere disponibili come prima.
- Se usato correttamente e alle dosi raccomandate, il paracetamolo è un trattamento efficace e sicuro per il dolore e la febbre.
- I pazienti devono continuare ad usare i medicinali a base di paracetamolo seguendo le istruzioni riportate nei fogli illustrativi, in particolare la posologia.
- Se ha assunto, o ritiene di aver assunto, una dose superiore a quella raccomandata di qualsiasi prodotto contenente paracetamolo, deve consultare un medico tempestivamente.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Il paracetamolo a rilascio modificato (da solo o in associazione con tramadolo) viene ritirato dal mercato dell'UE poiché i sovradosaggi di prodotti a base di paracetamolo a rilascio modificato possono presentare una farmacocinetica imprevedibile ed essere quindi complessi da gestire.
- Le linee guida di trattamento stabilite per il sovradosaggio del paracetamolo si basano sui prodotti a rilascio immediato e potrebbero non essere efficaci per il trattamento di sovradosaggi di paracetamolo a rilascio modificato.
- Non sussistono problemi in relazione ai preparati di paracetamolo a rilascio modificato quando sono utilizzati in modo conforme alle relative informazioni sul prodotto. I pazienti possono proseguire in sicurezza il trattamento secondo l'indicazione e le dosi approvate utilizzando le eventuali scorte di medicinali. I medici prescrittori dovrebbero discutere il passaggio a un'alternativa appropriata, se necessario, quando i pazienti hanno esaurito le proprie scorte di medicinali.
- Fino a quando i prodotti a rilascio modificato non saranno stati ritirati dal mercato, occorre prendere in considerazione adattamenti del protocollo standard per il sovradosaggio di paracetamolo. Benché ciò debba essere determinato a livello locale in consultazione con i Centri antiveleni locali, le seguenti linee guida generali possono essere utili a meno che gli orientamenti locali non siano già stati adattati o raccomandino già un approccio più conservativo:
 - se il sovradosaggio con ≥ 10 g di paracetamolo (o ≥ 150 mg/kg di peso corporeo nei bambini) è noto o sospetto, o se la dose non è nota, il trattamento con antidoto (N-acetilcisteina, NAC)

deve essere avviato immediatamente a prescindere dal livello sierico iniziale di paracetamolo, dal momento che il livello sierico di paracetamolo dopo sovradosaggio acuto di prodotti a rilascio modificato può raggiungere picchi fino a 24 ore dopo l'ingestione;

- se sono stati ingeriti <10 g di paracetamolo e il tempo trascorso dall'ingestione è noto, si devono prelevare più campioni sierici di paracetamolo a intervalli adeguati (ad esempio 4, 6 e 8 ore dopo l'ingestione). Occorre esaminare ulteriori campioni se le concentrazioni sieriche di paracetamolo non diminuiscono giungendo a livelli bassi. Se i livelli sierici di paracetamolo superano il nomogramma del trattamento in qualsiasi momento, è indicato il trattamento con antidoto (NAC);
- se il tempo trascorso dall'ingestione non è noto o se la concentrazione sierica di paracetamolo non può essere ottenuta entro 8 ore dal sovradosaggio, si raccomanda di iniziare il trattamento con antidoto (NAC) senza attendere la disponibilità delle concentrazioni sieriche di paracetamolo;
- se è stato avviato il trattamento con NAC, questo deve essere prolungato oltre il primo ciclo NAC di 21 ore se il livello di paracetamolo rimane al di sopra del limite di rilevazione (o superiore a 10 mg/L) o se l'ALT aumenta (superiore a 100 U/L), e deve essere continuato fino a quando il paracetamolo risulta inferiore al limite di rilevazione (o 10 mg/L) o se l'ALT scende al di sotto di 100 U/L;
- l'antidoto deve essere dosato secondo le raccomandazioni del Centro antiveleni locale.

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano sull'esame dei dati disponibili, compresa un'analisi farmacocinetica e clinica retrospettiva di 53 casi di sovradosaggio acuto di paracetamolo a rilascio modificato da parte del Centro antiveleni svedese¹, che ha rilevato che il protocollo di trattamento standard, in cui si utilizza esclusivamente il nomogramma di Rumack-Matthew (o sue varianti) basato su formulazioni convenzionali di paracetamolo, può non essere efficace per i casi di sovradosaggio di formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato. La massima concentrazione plasmatica può verificarsi successivamente e concentrazioni elevate, in particolare dopo dosi massicce, possono persistere per diversi giorni. I consueti protocolli di campionamento e di trattamento utilizzati nella gestione del sovradosaggio di formulazioni a rilascio immediato non sono pertanto adeguati. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di NAC e il dosaggio ottimale non è stato determinato. Questi risultati confermano un'analogia serie di casi australiani^{2,3}.

Sarà distribuita agli operatori sanitari, che si occupano del sovradosaggio di paracetamolo negli Stati membri interessati, una lettera in cui vengono forniti ulteriori consigli e informazioni in caso di sovradosaggi noti o sospetti di prodotti contenenti paracetamolo a rilascio modificato.

Riferimenti bibliografici

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.

Informazioni aggiuntive sul medicinale

Il paracetamolo è ampiamente usato da molti anni per alleviare il dolore e la febbre negli adulti e nei bambini. I prodotti contenenti paracetamolo a rilascio immediato sono stati autorizzati in tutti gli Stati membri dell'UE, ma non sono inclusi nella revisione dell'EMA.

I prodotti oggetto di questa revisione contengono paracetamolo a rilascio modificato, sono destinati ad essere assunti per via orale e hanno una durata d'azione più lunga. Essi sono disponibili in Belgio, Danimarca, Finlandia, Grecia, Islanda, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Romania e Svezia sotto varie denominazioni tra cui Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 ore, Panodil 665 mg, Paratabs Retard e Pinex Retard.

I medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato associato all'antidolorifico oppioide tramadolo sono disponibili con le denominazioni Diliban Retard o Doreta SR in Bulgaria, Repubblica ceca, Estonia, Ungheria, Islanda, Lettonia, Lituania, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia e Spagna. Anche questi medicinali sono oggetto di questa revisione.

Informazioni aggiuntive sulla procedura

La revisione relativa al paracetamolo a rilascio modificato è stata avviata il 30 giugno 2016 su richiesta della Svezia, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

La revisione è stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione della sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato le sue raccomandazioni nel settembre 2017. A seguito della richiesta da parte delle ditte coinvolte nella revisione, il PRAC ha riesaminato e confermato la sua precedente raccomandazione nel dicembre 2017. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. Esso è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata con voto di maggioranza, essa è stata trasmessa alla Commissione europea, che ha emesso una decisione giuridicamente vincolante in tutta l'UE.