



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

Paracetamolbevattende producten met gereguleerde afgifte worden geschorst van de EU-markt

Aanbeveling goedgekeurd vanwege de moeilijkheid om overdosering te behandelen

Op 13 december 2017 heeft de CMD(h)¹ met meerderheid van stemmen een aanbeveling van het Europees Geneesmiddelenbureau goedgekeurd tot schorsing van het in de handel brengen van producten met gereguleerde of verlengde afgifte die paracetamol bevatten (bedoeld om paracetamol langzaam af te geven gedurende een langere periode dan de gebruikelijke producten met onmiddellijke afgifte). De aanbeveling werd gedaan door de deskundigen op het gebied van geneesmiddelenveiligheid van het Europees Geneesmiddelenbureau, het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).

De CMD(h) was het eens met het advies van het Europees Geneesmiddelenbureau dat de voordelen van een langer werkend product niet opwogen tegen de complicaties van het behandelen van een overdosis van het geneesmiddel aangezien de behandelingsprocedures voor producten met onmiddellijke afgifte niet passend zijn voor paracetamol met gereguleerde afgifte. Het is vaak mogelijk niet bekend of het bij een overdosis paracetamol gaat om producten met onmiddellijke afgifte of gereguleerde afgifte, wat de beslissing over hoe de overdosering moet worden behandeld bemoeilijkt.

De CMD(h) merkte de conclusie van het PRAC op dat er geen concrete maatregelen waren vastgesteld om het risico voor patiënten voldoende te verminderen. Bovendien was het niet mogelijk gebleken om tot overeenstemming te komen over een haalbare en gestandaardiseerde manier om overdosering in de hele EU zodanig aan te passen dat paracetamolproducten met zowel onmiddellijke als gereguleerde afgifte kunnen worden behandeld. De CMD(h) keurde daarom de aanbeveling van het PRAC goed dat de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die paracetamol met gereguleerde afgifte bevatten, op zich zelf staand of in combinatie met het opioïde geneesmiddel tramadol, moeten worden geschorst.

De geneesmiddelen blijven geschorst tenzij de bedrijven die houder zijn van de handelsvergunningen passende en praktische EU-brede maatregelen kunnen laten zien die helpen overdosering met deze producten te voorkomen en de risico's ervan afdoende te verminderen.

Paracetamolproducten met onmiddellijke afgifte, waarop deze beoordeling geen betrekking heeft, blijven beschikbaar zoals voorheen.

¹ De CMD(h) is een regelgevende instantie op het gebied van geneesmiddelen waarin de lidstaten van de Europese Unie, IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn.



Omdat het besluit van de CMD(h) met meerderheid van stemmen overeen werd gekomen, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die op 19/2/2018 een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Paracetamolgeneesmiddelen die zo zijn ontwikkeld dat het werkzame bestanddeel gedurende lange tijd wordt afgegeven (geneesmiddelen met gereguleerde afgifte), worden uit de handel genomen.
- Deze geneesmiddelen met gereguleerde afgifte worden uit de handel genomen omdat overdosering moeilijk te behandelen is.
- Sommige geneesmiddelen met gereguleerde afgifte zijn verkrijgbaar in combinatie met een andere pijnstiller, tramadol. Deze combinatiemiddelen worden ook uit de handel genomen.
- Als u geneesmiddelen met gereguleerde afgifte gebruikt, kunt u dat blijven doen. U moet echter contact opnemen met uw arts of apotheker over het beste vervangende middel als u verdere behandeling nodig hebt zodra uw voorraad opraakt.
- Deze beoordeling heeft geen betrekking op gewone paracetamolgeneesmiddelen met 'onmiddellijke afgifte', die als voorheen beschikbaar blijven.
- Bij juist gebruik en in de aanbevolen doses is paracetamol een effectieve en veilige behandeling voor pijn en koorts.
- Patiënten moeten paracetamolgeneesmiddelen blijven gebruiken in overeenstemming met de instructies in de bijsluiters, met name instructies over de in te nemen hoeveelheid.
- U moet snel een arts raadplegen als u meer dan de aanbevolen hoeveelheid van een paracetamolbevattend middel hebt ingenomen of denkt dat u dat hebt gedaan.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Paracetamol met gereguleerde afgifte (alleen of in combinatie met tramadol) wordt van de EU-markt gehaald omdat in geval van overdosering met paracetamolproducten met gereguleerde afgifte de farmacokinetiek onvoorspelbaar kan zijn en de behandeling complex.
- De vastgestelde behandelingsrichtlijnen voor paracetamoloverdosering zijn gebaseerd op de producten met onmiddellijke afgifte en zijn mogelijk niet effectief voor behandeling van overdosering met paracetamol met gereguleerde afgifte.
- Er zijn geen problemen met paracetamolpreparaten met gereguleerde afgifte bij gebruik in overeenstemming met hun productinformatie. Patiënten kunnen hun behandeling in de goedgekeurde indicatie en doses veilig voortzetten met voorraad die nog over is. Voorschrijvers moeten zo nodig bespreken of moet worden overgeschakeld op een passend alternatief als de voorraad van de patiënt opraakt.
- Totdat producten met gereguleerde afgifte uit de handel zijn genomen, moeten aanpassingen van het standaardprotocol voor paracetamoloverdosering worden overwogen. Hoewel dit op lokaal niveau moet worden bepaald in overleg met lokale anti-gifcentra, kunnen de volgende algemene richtsnoeren nuttig zijn, tenzij lokale richtlijnen al zijn aangepast of al een conservatievere benadering aanbevelen:

- in geval van vastgestelde of vermoede overdosering met ≥ 10 g paracetamol (of ≥ 150 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen) of in geval de dosis onbekend is, moet onmiddellijk behandeling met antidotum (N-acetylcysteïne, NAC) worden gestart, ongeacht de initiële serumparacetamolspiegel, aangezien de serumparacetamolspiegel na acute overdosering met producten met gereguleerde afgifte tot 24 uur na inname de piekwaarde kan bereiken;
- in geval < 10 g paracetamol is ingenomen en de tijd sinds de inname bekend is, moeten meerdere serumparacetamolmonsters worden genomen met geschikte tussenpozen (bijv. 4, 6 en 8 uur na inname). Overwogen moet worden extra monsters te nemen als de serumparacetamolconcentraties niet afnemen naar lage waarden. Als de serumparacetamolspiegels op enig moment hoger liggen dan het behandelingsnomogram, is behandeling met antidotum (NAC) geïndiceerd;
- als de tijd sinds de inname onbekend is of de serumparacetamolconcentratie niet binnen 8 uur na de overdosering kan worden verkregen, wordt aanbevolen behandeling met antidotum (NAC) te starten zonder te wachten totdat de serumparacetamolconcentraties bekend zijn;
- als behandeling met NAC is gestart, moet deze tot na de eerste NAC-kuur van 21 uur worden verlengd als de paracetamolspiegel boven de detectiegrens blijft (of meer dan 10 mg/l) of als ALT toeneemt (meer dan 100 E/l) en moet deze worden voortgezet tot paracetamol lager is dan de detectiegrens (of 10 mg/l) of als ALT onder de 100 E/l zakt;
- toediening van antidotum moet plaatsvinden zoals aanbevolen door het lokale anti-gifcentrum.

De aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau zijn gebaseerd op een beoordeling van beschikbare gegevens, waaronder een retrospectieve farmacokinetische en klinische analyse van 53 gevallen van acute overdosering met paracetamol met gereguleerde afgifte, door het Zweedse anti-gifcentrum,¹ waaruit bleek dat het standaard behandelingsprotocol met alleen gebruikmaking van het Rumack-Matthew-nomogram (of variaties daarvan) dat gebaseerd is op conventionele paracetamolformuleringen mogelijk niet effectief is voor overdosering met paracetamolformuleringen met gereguleerde afgifte. De maximale plasmaconcentratie kan later optreden en hoge concentraties, met name na grote doses, kunnen meerdere dagen aanhouden. De gebruikelijke protocollen van monsternamen en behandelingsregimes voor de behandeling van overdosering met formuleringen met onmiddellijke afgifte zijn daarom niet afdoende. De dosis NAC moet mogelijk worden verhoogd en de optimale dosering is niet bepaald. Deze resultaten bevestigen een vergelijkbare Australische gevallenreeks.^{2,3}

Er zal een brief met meer informatie en advies in geval van bekende of vermoedelijke overdosering met paracetamolbevattende producten met gereguleerde afgifte worden verspreid aan professionele zorgverleners die te maken hebben met paracetamoloverdosering in de betrokken lidstaten.

Literatuur

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)* 23 juni 2017; 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.

Meer over het geneesmiddel

Paracetamol wordt al vele jaren algemeen gebruikt om pijn en koorts bij volwassenen en kinderen te verlichten. Paracetamolbevattende producten met onmiddellijke afgifte zijn in alle EU-lidstaten toegelaten, maar zijn niet opgenomen in de beoordeling door het EMA.

De producten waarop deze beoordeling betrekking heeft bevatten paracetamol voor gereguleerde afgifte en zijn bedoeld voor inname via de mond en hebben een langere werking. Ze zijn verkrijgbaar in België, Denemarken, Finland, Griekenland, IJsland, Luxemburg, Nederland, Portugal, Roemenië en Zweden onder diverse handelsnamen, waaronder Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 uur, Panodil 665 mg, Paratabs Retard en Pinex Retard.

Geneesmiddelen met gereguleerde afgifte die paracetamol met de opioïde pijnstiller tramadol bevatten zijn verkrijgbaar onder de namen Diliban Retard of Doreta SR in Bulgarije, Estland, Hongarije, IJsland, Letland, Litouwen, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje en Tsjechië, en op deze geneesmiddelen heeft deze beoordeling ook betrekking.

Meer over de procedure

De beoordeling van paracetamol met gereguleerde afgifte werd op 30 juni 2016 op verzoek van Zweden in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van de veiligheid van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed in september 2017 aanbevelingen. Na een verzoek van bedrijven die bij de beoordeling waren betrokken, voerde het PRAC een heronderzoek uit van zijn eerdere aanbeveling en bevestigde het deze aanbeveling in december 2017. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd bepaald, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die een in de hele EU juridisch bindend besluit nam.