



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

Produkty zawierające paracetamol o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu, których sprzedaż ma zostać zawieszona na rynku w UE

Zalecenie zatwierdzone ze względu na trudności w leczeniu przedawkowania

13 grudnia 2017 r. CMDh¹ zatwierdziła większością głosów zalecenie Europejskiej Agencji Leków dotyczące zawieszenia sprzedaży produktów zawierających paracetamol o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu (które mają uwalniać paracetamol powoli przez czas dłuższy niż zwykle produkty w postaci preparatów o natychmiastowym uwalnianiu). Zalecenie to wydane zostało przez zespół ekspertów Agencji ds. bezpieczeństwa leków, Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

CMDh zgodziła się ze wskazówką Agencji, że zalety dłużej działającego produktu nie przeważają nad komplikacjami dotyczącymi algorytmu postępowania w razie przedawkowania, ponieważ procedury leczenia przeznaczone dla produktów o natychmiastowym uwalnianiu są nieodpowiednie dla paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu. W wielu przypadkach może nie być wiadomo, czy przedawkowano paracetamol o natychmiastowym, czy zmodyfikowanym uwalnianiu, co utrudnia decyzję dotyczącą odpowiedniego algorytmu postępowania w razie przedawkowania.

CMDh zwróciła uwagę na stwierdzenie PRAC, że praktyczne środki umożliwiające dostateczne zmniejszenie ryzyka dla pacjentów nie zostały określone. Ponadto, nie udało się uzgodnić wykonalnego i ujednoliconego sposobu dostosowania algorytmu postępowania w razie przedawkowania w całej UE obejmującego produkty zawierające zarówno paracetamol o natychmiastowym, jak i o zmodyfikowanym uwalnianiu. Dlatego CMDh zatwierdziła zalecenie PRAC dotyczące zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zawierających paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu sam lub w połączeniu z lekiem opioidowym, tramadolem.

Zawieszenie to pozostanie w mocy, dopóki firmy posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie będą w stanie przedstawić danych dotyczących odpowiednich i praktycznych środków dla całej UE umożliwiających zapobieganie przedawkowaniu tych produktów i dostateczne zmniejszenie związanego z nim ryzyka.

Produkty zawierające paracetamol o natychmiastowym uwalnianiu, których nie dotyczy niniejsza ocena, będą nadal dostępne jak wcześniej.

¹ CMDh jest organem nadzorującym leki, reprezentującym państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), Islandię, Liechtenstein i Norwegię.



Decyzja CMDh została przyjęta większością głosów, dlatego przesłano ją do Komisji Europejskiej, która 19 lutego 2018 r. wydała prawomocną decyzję, ważną w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Leki zawierające paracetamol, które uwalniają substancję czynną przez dłuższy czas (leki o zmodyfikowanym uwalnianiu), są wycofywane z rynku.
- Te leki o zmodyfikowanym uwalnianiu usuwa się z rynku z powodu problemów związanych z leczeniem ich przedawkowania.
- Niektóre leki o zmodyfikowanym uwalnianiu są dostępne w połączeniu z innym lekiem przeciwbólowym, tramadolem. Te leki łączone są również wycofywane.
- Osoby przyjmujące leki o zmodyfikowanym uwalnianiu mogą nadal to robić. Powinny one jednak porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą o najlepszym środku zastępczym, jeśli muszą kontynuować leczenie po wyczerpaniu posiadanych przez nie zapasów.
- Zwykłych leków zawierających paracetamol o natychmiastowym uwalnianiu nie dotyczy niniejsza ocena i będą one nadal dostępne jak wcześniej.
- Paracetamol stosowany prawidłowo i w zalecanych dawkach jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwbólowym oraz przeciwgorączkowym.
- Pacjenci powinni nadal stosować leki zawierające paracetamol zgodnie z zaleceniami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania, a zwłaszcza z zaleceniami dotyczącymi wielkości przyjmowanej dawki.
- W przypadku przyjęcia lub podejrzenia przyjęcia jakiegokolwiek produktu zawierającego paracetamol w ilości większej niż zalecana należy szybko zwrócić się po poradę do lekarza.

Informacje dla personelu medycznego

- Paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu (sam lub w połączeniu z tramadolem) zostaje wycofany z rynku w UE, ponieważ w przypadku przedawkowania farmakokinetyka produktów zawierających paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu może być nieprzewidywalna, a leczenie skomplikowane.
- Ustalone wytyczne w sprawie leczenia przedawkowania paracetamolu oparto na danych dotyczących produktów o natychmiastowym uwalnianiu i mogą być nieskuteczne w razie przedawkowania paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu.
- Preparaty paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu nie stwarzają żadnych problemów, jeśli stosowane są zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych. Pacjenci mogą bezpiecznie kontynuować leczenie zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami leczniczymi i zatwierdzonymi dawkami, korzystając z posiadanych zapasów. Lekarze przepisujący powinni omówić zmianę na odpowiedni lek alternatywny w razie potrzeby, po wyczerpaniu się zapasów pacjenta.
- Do czasu wycofania produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu z rynku, należy rozważyć dostosowanie standardowego protokołu postępowania w razie przedawkowania paracetamolu. Mimo że należy to ustalić na szczeblu lokalnym, w porozumieniu z miejscowym Centrum Informacji Toksykologicznej, pomocne mogą być poniższe wskazówki ogólne, chyba że lokalne wytyczne zostały już dostosowane lub zalecają bardziej zachowawcze podejście:

- w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania paracetamolu w dawce ≥ 10 g (lub ≥ 150 mg/kg masy ciała u dzieci) albo gdy dawka nie jest znana, należy niezwłocznie rozpocząć podawanie antidotum (N-acetylocysteiny, NAC) niezależnie od początkowego stężenia paracetamolu w surowicy, ponieważ stężenie paracetamolu w surowicy po ostrym przedawkowaniu produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu może osiągać maksymalny poziom w okresie do 24 godzin po spożyciu;
- jeśli spożyto < 10 g paracetamolu i wiadomo, ile czasu upłynęło od jego spożycia, należy pobrać wiele próbek do oznaczania stężenia paracetamolu w surowicy w odpowiednich odstępach (np. 4, 6 i 8 godzin po spożyciu). Należy rozważyć pobranie dodatkowych próbek, jeśli stężenie paracetamolu w surowicy nie spada do niskiego poziomu. Jeśli w którymkolwiek punkcie czasowym stężenie paracetamolu w surowicy przekracza wartości wskazane na nomogramie do algorytmu leczenia, wskazane jest podanie antidotum (NAC);
- jeśli nie wiadomo, ile czasu upłynęło od spożycia lub nie można oznaczyć stężenia paracetamolu w surowicy w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu, zaleca się rozpoczęcie podawania antidotum (NAC) bez czekania na udostępnienie wyników oznaczania stężenia paracetamolu w surowicy;
- jeśli rozpoczęto podawanie NAC, leczenie należy prowadzić dłużej niż przez ustalonych 21 godzin, gdy stężenie paracetamolu utrzymuje się na poziomie przekraczającym granicę wykrywalności (lub powyżej 10 mg/l) albo gdy zwiększa się aktywność ALT (powyżej 100 U/l) i kontynuować dopóki stężenie paracetamolu nie spadnie poniżej granicy wykrywalności (lub 10 mg/l) albo aktywność ALT nie spadnie poniżej 100 U/l;
- antidotum należy dawkować zgodnie z zaleceniami miejscowego Centrum Informacji Toksykologicznej.

Zalecenia Agencji oparto na wynikach analizy dostępnych danych, w tym retrospektywnej analizy farmakokinetyki i analizy klinicznej 53 przypadków ostrego przedawkowania paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu przeprowadzonej przez Centrum Informacji Toksykologicznej w Szwecji,¹ w której wykazano że standardowy protokół postępowania z wykorzystaniem wyłącznie nomogramu Rumack-Matthew (lub jego odmian) sporządzonego na podstawie danych dotyczących standardowych preparatów paracetamolu może być nieskuteczny w przypadku przedawkowania preparatów paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu. Maksymalne stężenie w osoczu może być osiągnięte później, a wysokie stężenia (zwłaszcza po podaniu dużych dawek) mogą utrzymywać się przez kilka dni. Dlatego zwykle protokoły pobierania próbek i schematy leczenia stosowane w przypadku przedawkowania preparatów o zmodyfikowanym uwalnianiu są nieodpowiednie. Może być konieczne zwiększenie dawki NAC, a optymalnego dawkowania nie ustalono. Wyniki te potwierdzają podobne dane dotyczące serii przypadków opisanych w Australii.^{2,3}

Pismo zawierające dodatkowe informacje i wskazówki na wypadek stwierdzonego lub podejrzanego przedawkowania produktów zawierających paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu zostanie rozesłane do pracowników służby zdrowia zajmujących się leczeniem przedawkowania paracetamolu w zainteresowanych państwach członkowskich.

Piśmiennictwo

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.

Więcej informacji o leku

Paracetamol jest od wielu lat powszechnie stosowany w celu złagodzenia dolegliwości bólowych i gorączki u dorosłych i u dzieci. Produkty zawierające paracetamol o natychmiastowym uwalnianiu zostały dopuszczone do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE, ale nie uwzględniono ich w ocenie Europejskiej Agencji Leków.

Produkty objęte tą oceną zawierają paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu, są przeznaczone do przyjmowania doustnie i działają dłużej. Dostępne są w Belgii, Danii, Finlandii, Grecji, Islandii, Luksemburgu, Holandii, Portugalii, Rumunii i Szwecji pod różnymi nazwami, takimi jak Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard oraz Pinex Retard.

Leki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierające paracetamol z opioidowym lekiem przeciwbólowym tramadolem są dostępne pod nazwami Diliban Retard lub Doreta SR w Bułgarii, Republice Czeskiej, Estonii, na Węgrzech, w Islandii, Łotwie, Litwie, Polsce, Portugalii, Rumunii, Słowacji, Słowenii i Hiszpanii. Są one również objęte tą oceną.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę oceny paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu wszczęto 30 czerwca 2016 r. na wniosek Szwecji, zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Weryfikację przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) – komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń we wrześniu 2017 r. Na wniosek firm zainteresowanych tą weryfikacją PRAC ponownie ocenił i potwierdził wcześniejsze zalecenia w grudniu 2017 r. Zalecenia PRAC zostały przesłane do grupy koordynacyjnej ds. procedury wzajemnego uznania oraz procedury zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła stanowisko w tej sprawie. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh przyjęto większością głosów, zostało ono przesłane do Komisji Europejskiej, która wydała prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.