



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018  
EMA/109109/2018

## Medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada vão ser suspensos do mercado da UE

Recomendação aprovada devido à dificuldade em gerir situações de sobredosagem

A 13 de dezembro de 2017, o CMDh<sup>1</sup> aprovou por maioria de votos uma recomendação da Agência Europeia de Medicamentos para a suspensão da comercialização de medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada ou prolongada (concebidos para libertar paracetamol lentamente durante um período de tempo mais longo do que os medicamentos de libertação imediata convencionais). A recomendação foi emitida pelos especialistas responsáveis pela segurança dos medicamentos da Agência, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

O CMDh concordou com o parecer da Agência de que as vantagens de um medicamento de ação prolongada não são superiores às complicações da gestão de situações de sobredosagem, na medida em que os procedimentos de tratamento para medicamentos de libertação imediata não são apropriados para os medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada. Em muitos casos, pode não se saber se uma sobredosagem de paracetamol envolve medicamentos de libertação imediata ou de libertação modificada, o que torna difícil decidir a forma como a situação de sobredosagem deve ser gerida.

O CMDh tomou nota da conclusão do PRAC de que não foram identificadas medidas práticas para reduzir suficientemente o risco para os doentes. Além disso, não foi possível chegar a um acordo quanto a uma forma normalizada viável de adaptar a gestão de situações de sobredosagem em toda a UE de modo a cobrir tanto os medicamentos que contêm paracetamol de libertação imediata como os de libertação modificada. Por conseguinte, o CMDh aprovou a recomendação do PRAC de suspensão das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada isolado ou em associação com o opiáceo tramadol.

Os medicamentos ficarão suspensos até que as empresas titulares das autorizações de introdução no mercado forneçam evidências de medidas práticas e adequadas, aplicáveis em toda a UE, que contribuam para evitar situações de sobredosagem com estes medicamentos e reduzam os seus riscos de forma adequada.

Os medicamentos que contêm paracetamol de libertação imediata não são afetados por esta revisão e continuarão a estar disponíveis.

---

<sup>1</sup> O CMDh é um órgão regulador dos medicamentos que representa os Estados-Membros da União Europeia (UE), a Islândia, o Liechtenstein e a Noruega.



A decisão do CMDh, tendo sido aprovada por uma maioria de votos, foi transmitida à Comissão Europeia, que emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa em toda a UE a 19/02/2018.

### Informações para os doentes

- Os medicamentos que contêm paracetamol concebidos para libertar o princípio ativo ao longo de um período de tempo prolongado (medicamentos de libertação modificada) vão ser retirados do mercado.
- Estes medicamentos de libertação modificada vão ser retirados do mercado devido à dificuldade em gerir as situações de sobredosagem.
- Certos medicamentos de libertação modificada estão disponíveis numa associação com outro analgésico (medicamento para o alívio das dores), o tramadol. Estes medicamentos vão igualmente ser retirados do mercado.
- Se está a tomar medicamentos de libertação modificada, poderá continuar a fazê-lo. No entanto, deve aconselhar-se com o seu médico ou farmacêutico sobre qual será a melhor alternativa, caso precise de continuar o tratamento após terminar a(s) sua(s) embalagem(ns).
- Os medicamentos que contêm paracetamol de libertação imediata convencionais não são afetados por esta revisão e continuarão a estar disponíveis.
- Quando administrado corretamente e nas doses recomendadas, o paracetamol é um tratamento seguro e eficaz para as dores e a febre.
- Os doentes devem continuar a tomar medicamentos que contêm paracetamol de acordo com instruções dos folhetos informativos, especialmente as instruções relativas à posologia (doses a tomar).
- Deverá procurar imediatamente aconselhamento médico caso tenha tomado, ou pense ter tomado, uma dose de um medicamento que contém paracetamol superior à recomendada.

### Informações para os profissionais de saúde

- O paracetamol de libertação modificada (isolado ou em associação com tramadol) vai ser retirado do mercado da UE por as situações de sobredosagem com estes medicamentos poderem apresentar uma farmacocinética imprevisível e serem complexas de gerir.
- As normas orientadoras para o tratamento da sobredosagem de paracetamol são baseadas nos medicamentos de libertação imediata e podem não ser eficazes para o tratamento de sobredosagem com paracetamol de libertação modificada.
- Não foram notificados problemas com as preparações de paracetamol de libertação modificada quando usadas de acordo com a informação do medicamento . Os doentes podem continuar o tratamento em segurança nas doses e indicações aprovadas de quaisquer embalagens remanescentes. Os prescritores devem propor outro medicamento apropriado em alternativa, se necessário, assim que o doente termine a(s) sua(s) embalagem(ns).
- Até que os medicamentos de libertação modificada sejam retirados do mercado, devem ser consideradas adaptações ao protocolo padrão para a sobredosagem de paracetamol. Embora estas adaptações devam ser determinados a nível local em consulta com os centros de informação antivenenos locais, as seguintes orientações gerais podem ser úteis, exceto se as normas locais já tiverem sido adaptadas ou já recomendarem uma abordagem mais prudente:

- em situações em que seja conhecida ou suspeita sobredosagem com  $\geq 10$  g de paracetamol (ou  $\geq 150$  mg por kg de massa corporal em crianças) ou em situações em que a dose é desconhecida, deve ser instaurado imediatamente um tratamento com antídoto (N-acetilcisteína, NAC), independentemente do nível sérico de paracetamol inicial, uma vez que o nível sérico de paracetamol após uma sobredosagem aguda com medicamentos de libertação modificada poderá atingir o seu pico máximo até 24 horas após a ingestão;
- em situações de ingestão de  $<10$  g de paracetamol e em que seja conhecido o tempo decorrido desde a ingestão, devem ser recolhidas várias amostras do nível sérico de paracetamol a intervalos adequados (por exemplo, 4, 6 e 8 horas após a ingestão). Deve ser considerada a recolha de amostras adicionais se as concentrações séricas de paracetamol não reduzem para níveis mais baixos. Se os níveis séricos de paracetamol excederem o nomograma de tratamento em qualquer altura, é indicado o tratamento com o antídoto (NAC);
- se for desconhecido o tempo decorrido desde a ingestão ou caso não seja possível obter a concentração sérica de paracetamol nas 8 horas após a sobredosagem, é recomendada a instauração do tratamento com o antídoto (NAC) sem aguardar pela confirmação das concentrações séricas de paracetamol;
- se o tratamento com NAC tiver sido instaurado, o mesmo deverá ser prolongado para além das primeiras 21 horas, caso os níveis de paracetamol permaneçam superiores ao limite de deteção (ou superiores a 10 mg/l) ou se os níveis de alanina aminotransferase (ALT) aumentarem (superiores a 100 U/l) e deve ser continuado até que os níveis de paracetamol sejam inferiores ao limite de deteção (ou 10 mg/l) ou se os níveis de ALT reduzirem para valores inferiores a 100 U/l;
- o antídoto deve ser administrado nas doses recomendadas pelo centro de informação antivenenos local.

As recomendações da Agência baseiam-se numa revisão dos dados disponíveis, incluindo uma análise clínica e farmacocinética retrospectiva de 53 casos de sobredosagem aguda com medicamentos contendo paracetamol de libertação modificada realizada pelo centro de informação antivenenos Sueco <sup>1</sup>, que mostrou que o protocolo de tratamento padrão com recurso apenas ao nomograma de Rumack-Matthew (ou variações do mesmo) baseado nas formulações de paracetamol convencionais pode não ser eficaz para as situações de sobredosagem com formulações de paracetamol de libertação modificada. A concentração plasmática máxima pode ocorrer mais tarde e, concentrações elevadas, especialmente após a administração de doses maiores, podem persistir durante vários dias. Os protocolos habituais dos regimes de tratamento e amostragem usados na gestão de situações de sobredosagem com formulações de libertação imediata não são, por conseguinte, adequadas. A dose de NAC poderá ter de ser aumentada e a dose ideal ainda não foi determinada. Estes resultados confirmam uma série de casos similares reportados na Austrália <sup>2,3</sup>.

Uma carta com informações complementares e aconselhamento em caso de confirmação ou suspeita de sobredosagem com medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada será enviada aos profissionais de saúde nos Estados-Membros afetados.

## Bibliografia

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.

---

### **Informações adicionais sobre o medicamento**

O paracetamol é amplamente utilizado, desde há vários anos, para o alívio da dor e da febre em adultos e crianças. Os medicamentos que contêm paracetamol de libertação imediata autorizados em todos os Estados-Membros da UE não estão incluídos nesta revisão da EMA.

Os medicamentos abrangidos por esta revisão são os que contêm paracetamol de libertação modificada; destinam-se a ser administrados oralmente e têm maior duração de ação. Estão disponíveis na Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Grécia, Islândia, Luxemburgo, Países Baixos, Portugal, Roménia e Suécia sob diversos nomes, incluindo: Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 horas, Panodil 665 mg, Paratabs Retard e Pinex Retard.

Os medicamentos de libertação modificada que contêm paracetamol em associação com o analgésico opiáceo tramadol estão disponíveis sob os nomes Diliban Retard ou Doreta SR na Bulgária, Eslováquia, Eslovénia, Espanha, Estónia, Hungria, Islândia, Letónia, Lituânia, Polónia, Portugal, República Checa e Roménia, sendo que estes medicamentos também estão abrangidos por esta revisão.

### **Informações adicionais sobre o procedimento**

A revisão dos medicamentos que contêm paracetamol de libertação modificada foi iniciada no dia 30 de junho de 2016, a pedido da Suécia, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação da segurança dos medicamentos para uso humano, que emitiu recomendações em setembro de 2017. Na sequência de um pedido das empresas envolvidas na revisão, o PRAC reexaminou e confirmou a sua recomendação anterior em dezembro de 2017. As recomendações do PRAC foram transmitidas ao Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), qual adotou uma posição. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Liechtenstein e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança dos medicamentos autorizados no âmbito de procedimentos nacionais na a UE.

A posição do CMDh foi adotada por maioria dos votos, e transmitida à Comissão Europeia, que emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa em toda a UE.