



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018-02-19  
EMA/109109/2018

## Paracetamol-innehållande produkter med modifierad frisättning upphävs tillfälligt på EU-marknaden

Rekommendation godkändes på grund av svårigheten att hantera överdosering

Den 13 december 2017 godkände CMD(h)<sup>1</sup> med majoritet en rekommendation från Europeiska läkemedelsmyndigheten att tillfälligt upphäva försäljningen av produkter med modifierad frisättning eller depotprodukter innehållande paracetamol (utformade för att långsamt frisätta paracetamol under en längre tid än de vanliga produkterna med omedelbar frisättning). Rekommendationen utfärdades av myndighetens experter inom läkemedelssäkerhet, kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

CMD(h) delade myndighetens uppfattning att fördelarna med en mer långverkande produkt inte var större än komplikationerna vid hantering av en överdos av läkemedlet, eftersom behandlingsförfarandena för produkter med omedelbar frisättning inte är lämpliga för paracetamol med modifierad frisättning. I många fall är det kanske inte känt om en överdos av paracetamol inbegriper produkter med omedelbar frisättning eller modifierad frisättning, vilket försvårar beslutet om hur överdosen ska hanteras.

CMD(h) noterade PRAC:s slutsats att inga praktiska åtgärder för att tillräckligt minska risken för patienter hade identifierats. Det gick heller inte att enas om ett genomförbart och standardiserat sätt att anpassa hanteringen av en överdos inom EU för att täcka både paracetamol-produkter med omedelbar frisättning och med modifierad frisättning. CMD(h) godkände därför PRAC:s rekommendation att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av paracetamol-innehållande läkemedel med modifierad frisättning, ensamt eller i kombination med opioidläkemedlet tramadol.

Det tillfälliga upphävandet av läkemedlet kommer att fortsätta om inte företagen som innehar godkännandena för försäljning kan lämna belägg för lämpliga och genomförbara EU-omfattande åtgärder som hjälper till att förhindra överdosering med dessa produkter och som tillräckligt minskar deras risker.

Paracetamol-produkter med omedelbar frisättning, som inte påverkas av denna granskning, är också fortsatt tillgängliga.

Eftersom CMD(h):s beslut antogs med majoritet skickades det till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU den 19 februari 2018.

---

<sup>1</sup> CMD(h) är ett kontrollorgan för läkemedel som företräder EU:s medlemsstater, Island, Liechtenstein och Norge.



## Information till patienter

- Paracetamol-läkemedel som har utformats för att frisätta det aktiva innehållsämnet under lång tid (läkemedel med modifierad frisättning) avlägsnas från marknaden.
- Dessa läkemedel med modifierad frisättning avlägsnas från marknaden på grund av svårigheten att hantera överdoser.
- Vissa läkemedel med modifierad frisättning finns tillgängliga i kombination med ett annat smärtlindrande medel, tramadol. Också dessa kombinationsprodukter avlägsnas.
- Du kan fortsätta ta läkemedel med modifierad frisättning om du gör detta. Du behöver dock tala med läkare eller apotekspersonal om det bästa ersättningsmedlet om du behöver ytterligare behandling efter att ditt förråd tagit slut.
- Vanliga paracetamol-produkter med "omedelbar frisättning" påverkas inte av denna granskning och är fortsatt tillgängliga.
- Korrekt använt och vid de rekommenderade doserna är paracetamol en effektiv och säker behandling av smärta och feber.
- Patienterna bör fortsätta använda paracetamol-läkemedel i linje med bipacksedlarnas anvisningar, särskilt anvisningarna om hur mycket man ska ta.
- Sök genast läkarhjälp om du har tagit, eller tror du kan ha tagit, mer än den rekommenderade mängden av någon paracetamol-innehållande produkt.

## Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Paracetamol med modifierad frisättning (ensamt eller i kombination med tramadol) avlägsnas från EU-marknaden eftersom överdoser med paracetamol-produkter med modifierad frisättning kan vara oförutsebara i sin farmakokinetik och komplexa att hantera.
- De fastställda behandlingsriktlinjerna för överdosering av paracetamol bygger på produkterna med omedelbar frisättning och är kanske inte effektiva för behandling av överdoser med paracetamol med modifierad frisättning.
- Formuleringar av paracetamol med modifierad frisättning väcker inga farhågor när de används i enlighet med produktinformationen. Patienter kan tryggt fortsätta behandlingen vid den godkända indikationen och de godkända doserna med sina kvarstående förråd. Efter att patienternas förråd tagit slut bör förskrivarna diskutera byte till ett lämpligt alternativ om så behövs.
- Tills produkterna med modifierad frisättning har avlägsnats från marknaden bör man överväga att anpassa standardprotokollet för överdoser av paracetamol. Även om detta bör bestämmas på lokal nivå i samråd med lokala giftinformationscentraler kan följande allmänna vägledning vara till hjälp om inte lokala riktlinjer redan har anpassats eller redan rekommenderar ett mer återhållsamt tillvägagångssätt:
  - När överdosering med  $\geq 10$  g paracetamol (eller  $\geq 150$  mg/kg kroppsvikt hos barn) är känd eller misstänkt, eller när dosen är okänd, ska behandling med antidot (N-acetylcystein, NAC) omedelbart inledas oavsett den initiala serumnivån av paracetamol, eftersom nivån av paracetamol i serum efter akut överdosering med produkter med modifierad frisättning kan nå sin kulmen upp till 24 timmar efter intaget.

- När < 10 g paracetamol har intagits och tiden efter intaget är känd ska flera prov av paracetamol i serum tas vid lämpliga intervall (t.ex. 4, 6, och 8 timmar efter intaget). Ytterligare prov bör övervägas om koncentrationerna av paracetamol i serum inte sjunker till låga nivåer. Om nivåerna av paracetamol i serum vid någon tidpunkt överstiger behandlingsnomogrammet är behandling med antidot (NAC) indicerat.
- Om tiden efter intaget är okänd eller koncentrationen av paracetamol i serum inte kan erhållas inom 8 timmar efter överdosen, rekommenderas det att behandling med antidot (NAC) inleds utan att invänta tillgängliga koncentrationer av paracetamol i serum.
- Om NAC-behandling har inletts ska den förlängas bortom den första NAC-kuren på 21 timmar om paracetamol-nivån fortsätter att ligga över detektionsgränsen (eller över 10 mg/l) eller om ALT ökar (över 100 U/l), och ska fortsätta tills paracetamol-nivån ligger under detektionsgränsen (eller 10 mg/l) eller om ALT sjunker under 100 U/l.
- Antidoten ska doseras enligt den lokala giftinformationscentralens rekommendation.

Myndighetens rekommendationer bygger på en granskning av tillgängliga uppgifter inräknat en retrospektiv farmakokinetisk och klinisk analys av 53 fall av akut överdosering med paracetamol med modifierad frisättning som utfördes av Sveriges giftinformationscentral,<sup>1</sup> som fann att standardprotokollet för behandling som endast använde Rumack-Matthew-nomogrammet (eller variationer av det) med konventionella beredningar av paracetamol inte alltid är effektivt för överdoser med paracetamol-beredningar med modifierad frisättning. Den maximala plasmakoncentrationen kan inträffa senare, och höga koncentrationer, särskilt efter stora doser, kan kvarstå i flera dagar. De vanliga protokollen för provtagning och behandlingar som används för att hantera överdosering med beredningar med omedelbar frisättning är därför inte tillräckliga. NAC-dosen måste kanske ökas och den optimala doseringen har inte fastställts. Dessa resultat bekräftar en liknande australisk fallserie.<sup>2,3</sup>

Ett brev med ytterligare information och råd vid kända eller misstänkta överdoser med paracetamol-innehållande produkter med modifierad frisättning kommer att skickas till hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar överdosering med paracetamol i de berörda medlemsstaterna.

## Referensdokument

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.

---

## Mer om läkemedlet

Paracetamol har använts i stor utsträckning under många år för att lindra smärta och feber hos vuxna och barn. Paracetamol-innehållande produkter med omedelbar frisättning har varit godkända i samtliga EU-länder men ingår inte i EMA:s granskning.

Produkterna i denna granskning innehåller paracetamol för modifierad frisättning och ska tas genom munnen och har en längre verkan. De finns i Belgien, Danmark, Finland, Grekland, Island, Luxemburg, Nederländerna, Portugal, Rumänien och Sverige under olika namn såsom Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard och Pinex Retard.

Läkemedel med modifierad frisättning som innehåller paracetamol med den smärtstillande opioiden tramadol finns under namnen Diliban Retard eller Doreta SR i Bulgarien, Estland, Island, Lettland, Litauen, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Tjeckien och Ungern, och dessa läkemedel ingår också i denna granskning.

## Mer om förfarandet

Granskningen av paracetamol med modifierad frisättning inleddes den 30 juni 2016 på begäran av Sverige, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), kommittén som ansvarar för bedömning av säkerheten av humanläkemedel, vilken lämnade rekommendationer i september 2017. Efter en begäran från företag som ingick i granskningen förnyade PRAC prövningen och bekräftade sin tidigare rekommendation i december 2017. PRAC:s rekommendationer lämnades in till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), som antog en ståndpunkt. CMD(h) är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs genom majoritetsomröstning, översändes CMD(h):s ståndpunkt till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett EU-omfattande rättsligt bindande beslut.