



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/02/2018
EMA/109109/2018

Se suspenderá la comercialización de los productos de liberación modificada que contienen paracetamol en la UE Recomendación aprobada debido a la dificultad para tratar las sobredosis

El 13 de diciembre de 2017, el CMDh¹ aprobó por mayoría una recomendación de la Agencia Europea de Medicamentos de suspender la comercialización de los productos de liberación modificada o prolongada que contienen paracetamol (diseñados para liberar paracetamol lentamente durante un periodo superior al de los productos de liberación inmediata habituales). La recomendación fue realizada por expertos de la Agencia en seguridad de los medicamentos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

El CMDh se mostró de acuerdo con la advertencia de la Agencia respecto al hecho de que las ventajas de un producto de acción más duradera no compensaban las complicaciones del tratamiento de una sobredosis del medicamento, ya que los procedimientos de tratamiento para los productos de liberación inmediata no son apropiados para el paracetamol de liberación modificada. En muchos casos puede no saberse si una sobredosis de paracetamol está causada por productos de liberación inmediata o modificada, lo cual dificulta la decisión de cómo debe tratarse la sobredosis.

El CMDh tuvo en cuenta la conclusión del PRAC de que no se han identificado medidas prácticas que reduzcan suficientemente el riesgo para los pacientes. Además, no se ha demostrado que sea posible acordar una forma viable y normalizada para adaptar el tratamiento de la sobredosis en el conjunto de la UE para cubrir los productos tanto de liberación inmediata como de liberación modificada que contienen paracetamol. Por consiguiente, el CMDh respaldó la recomendación del PRAC de que deben suspenderse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen paracetamol de liberación modificada, en monoterapia o en combinación con el opioide tramadol.

Los medicamentos permanecerán suspendidos a menos que las empresas titulares de las autorizaciones de comercialización puedan presentar pruebas de medidas apropiadas y prácticas en el ámbito de la UE que ayuden a prevenir la sobredosis con estos productos y a reducir suficientemente sus riesgos.

Los productos de liberación inmediata que contienen paracetamol, que no se ven afectados por esta revisión, continuarán estando disponibles como hasta ahora.

¹ El CMDh es una agencia reguladora de los medicamentos que representa a los Estados miembros de la Unión Europea (UE), así como a Islandia, Liechtenstein y Noruega.



Dado que la decisión del CMDh se aprobó con el voto de la mayoría, se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final legalmente vinculante en el ámbito de la UE el 19/02/2018.

Información para los pacientes

- Se van a retirar del mercado los medicamentos que contienen paracetamol diseñados para liberar el principio activo durante un periodo largo (medicamentos de liberación modificada).
- Estos medicamentos de liberación modificada serán retirados del mercado debido a la dificultad para tratar las sobredosis.
- Algunos medicamentos de liberación modificada están disponibles en combinación con otro analgésico, tramadol. Estos productos de combinación también serán retirados.
- Si está tomando medicamentos de liberación modificada, puede continuar haciéndolo. No obstante, deberá hablar con su médico o farmacéutico acerca de cuál sería el mejor medicamento para sustituir el medicamento actual si necesitara seguir recibiendo tratamiento una vez que se quede sin existencias de este último.
- Los productos que contienen paracetamol «de liberación inmediata» habituales no se ven afectados por esta revisión y continuarán estando disponibles como hasta ahora.
- Cuando se utiliza correctamente y en las dosis recomendadas, el paracetamol es un tratamiento eficaz y seguro para el dolor y la fiebre.
- Los pacientes deberán continuar usando los medicamentos que contienen paracetamol de acuerdo con las instrucciones descritas en los prospectos, en particular las instrucciones sobre la cantidad que se debe tomar.
- Deberá consultar a un médico rápidamente si ha tomado, o cree que puede haber tomado, una cantidad superior a la recomendada de cualquier producto que contenga paracetamol.

Información para los profesionales sanitarios

- El paracetamol de liberación modificada (solo o en combinación con tramadol) va a ser retirado del mercado de la UE debido a que las sobredosis de los productos que contienen paracetamol de liberación modificada pueden ser impredecibles en cuanto a su farmacocinética y difíciles de tratar.
- Las directrices de tratamiento establecidas para la sobredosis de paracetamol se basan en los productos de liberación inmediata y pueden no ser eficaces para el tratamiento de las sobredosis de paracetamol de liberación modificada.
- No existe ningún problema con los preparados de paracetamol de liberación modificada cuando se utilizan de acuerdo con la información sobre el producto. Los pacientes pueden continuar de manera segura el tratamiento conforme a la indicación y a las dosis aprobadas con cualquier suministro restante. Los prescriptores deben debatir el cambio a una alternativa apropiada en caso necesario una vez que el paciente se quede sin existencias del medicamento.
- Hasta que se hayan retirado del mercado los productos de liberación modificada, deberán sopesarse adaptaciones del protocolo habitual para la sobredosis de paracetamol. Aunque esto deberá determinarse a nivel local previa consulta con los centros de información toxicológica locales, la siguiente directriz general puede ser útil a menos que ya se hayan adaptado las directrices locales o que estas recomienden ya una estrategia más conservadora:

- en caso de sobredosis confirmada o presunta con ≥ 10 g de paracetamol (o ≥ 150 mg/kg de peso en niños), o en los casos en los que se desconozca la dosis, deberá iniciarse inmediatamente el tratamiento con el antídoto (N-acetilcisteína, NAC) independientemente de la concentración sérica inicial de paracetamol, ya que la concentración sérica de paracetamol después de una sobredosis aguda con productos de liberación modificada puede alcanzar su valor máximo hasta 24 horas después de la administración;
- en caso de que se haya tomado < 10 g de paracetamol y se conozca el tiempo transcurrido desde la administración, deberán obtenerse varias muestras de suero para determinar la concentración de paracetamol a intervalos adecuados (p. ej., 4, 6 y 8 horas después de la ingestión/administración). Deberá valorarse la obtención de muestras adicionales si la concentración sérica de paracetamol no desciende a niveles bajos. Si la concentración sérica de paracetamol supera el nomograma de tratamiento en cualquier punto temporal, está indicado el tratamiento con el antídoto (NAC);
- si se desconoce el tiempo transcurrido desde la administración o no puede obtenerse la concentración sérica de paracetamol en las 8 horas siguientes a la sobredosis, se recomienda iniciar el tratamiento con el antídoto (NAC) sin esperar a disponer de la concentración sérica de paracetamol;
- si se ha iniciado el tratamiento con NAC, este debe prolongarse más allá del primer ciclo de 21 horas de NAC si la concentración de paracetamol continúa por encima del límite de detección (o mayor de 10 mg/l) o si la concentración de ALT está aumentando (mayor de 100 U/l), y debe continuarse hasta que la concentración de paracetamol se encuentre por debajo del límite de detección (o 10 mg/l) o hasta que la concentración de ALT descienda por debajo de 100 U/l;
- el antídoto debe administrarse conforme a las recomendaciones del centro de información toxicológica local.

Las recomendaciones de la Agencia se basan en una revisión de los datos disponibles, incluido un análisis retrospectivo farmacocinético y clínico de 53 casos de sobredosis aguda de paracetamol de liberación modificada realizado por el centro de información toxicológica sueco¹, que mostró que el protocolo de tratamiento convencional que utiliza exclusivamente el nomograma de Rumack-Matthew (o variaciones del mismo) basado en formulaciones convencionales de paracetamol puede no ser eficaz para las sobredosis sobrevenidas con formulaciones de paracetamol de liberación modificada. La concentración plasmática máxima puede alcanzarse posteriormente, y pueden persistir concentraciones elevadas, en particular después de dosis grandes, durante varios días. Por consiguiente, los protocolos habituales de muestreo y de pautas de tratamiento empleados en el tratamiento de las sobredosis con formulaciones de liberación inmediata no son adecuados. Puede ser necesario aumentar la dosis de NAC, y no se ha determinado la posología óptima. Estos resultados confirman una serie de casos similar registrada en Australia^{2,3}.

Se enviará una carta con más información y recomendaciones en caso de sobredosis confirmadas o presuntas con productos que contienen paracetamol de liberación modificada a los profesionales sanitarios que traten las sobredosis de paracetamol en los Estados miembros afectados.

Bibliografía

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.

Más información sobre el medicamento

El paracetamol se ha usado ampliamente durante muchos años para aliviar el dolor y la fiebre en adultos y niños. Los productos de liberación inmediata que contienen paracetamol se han autorizado en todos los Estados miembros de la UE, pero no se incluyen en la revisión de la EMA.

Los productos cubiertos por esta revisión contienen paracetamol de liberación modificada, están indicados para tomarse por vía oral y tienen una acción más prolongada. Están disponibles en Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Grecia, Islandia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, Rumanía y Suecia bajo diversos nombres tales como Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard y Pinex Retard.

Los medicamentos de liberación modificada que contienen paracetamol junto con el analgésico opioideo tramadol están disponibles bajo las denominaciones Diliban Retard o Doreta SR en Bulgaria, República Checa, Estonia, Hungría, Islandia, Letonia, Lituania, Polonia, Portugal, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia y España, y estos medicamentos también están cubiertos por esta revisión.

Más información sobre el procedimiento

La revisión del paracetamol de liberación modificada se inició el 30 de junio de 2016 a instancias de Suecia, de conformidad con el [artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE](#).

La revisión corrió a cargo del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el comité responsable de evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano, el cual realizó una serie de recomendaciones en septiembre de 2017. Tras una solicitud de las empresas implicadas en la revisión, el PRAC volvió a examinar y confirmó su recomendación anterior en diciembre de 2017. Las recomendaciones del PRAC se enviaron al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMDh), el cual adoptó un dictamen. El CMDh es un órgano en el que están representados los Estados miembros de la UE, así como Islandia, Liechtenstein y Noruega. Es responsable de garantizar unas normas de seguridad armonizadas para los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales en la UE.

Dado que la posición del CMDh se acordó con el voto de la mayoría, el CMDh la remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión legalmente vinculante en el ámbito de la UE.