



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19.02.2018
EMA/109109/2018

Medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată urmează să fie suspendate de pe piața UE

Recomandare aprobată din cauza dificultății de gestionare a supradozajului

La 13 decembrie 2017, CMDh¹ a aprobat, cu majoritate de voturi, recomandarea Agenției Europene pentru Medicamente de a suspenda comercializarea medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată sau prelungită (concepute pentru a elibera lent paracetamolul, pe o perioadă de timp mai lungă decât medicamentele obișnuite, cu eliberare imediată). Recomandarea a fost formulată de experții în domeniul siguranței medicamentelor ai agenției, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).

CMDh a fost de acord cu avizul agenției conform căruia avantajele unui medicament cu acțiune prelungită nu compensează complicațiile legate de gestionarea unui supradozaj cu acest medicament, deoarece procedurile de tratament aplicabile la medicamentele cu eliberare imediată nu sunt adecvate pentru paracetamolul cu eliberare modificată. În multe cazuri, este posibil să nu se știe dacă supradozajul cu paracetamol are drept cauză medicamente cu eliberare imediată sau modificată, ceea ce îngreunează decizia privind modul de gestionare a supradozajului.

CMDh a luat notă de concluzia PRAC conform căreia nu au fost identificate măsuri practice care să reducă suficient riscul pentru pacienți. În plus, s-a dovedit imposibil să se ajungă la un acord privind un mod fezabil și standardizat la nivelul întregii UE de adaptare a gestionării supradozajului, care să se aplice atât medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare imediată, cât și celor care conțin paracetamol cu eliberare modificată. Prin urmare, CMDh a aprobat recomandarea PRAC conform căreia trebuie suspendate autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată, ca ingredient activ unic sau în combinație cu medicamentul opioid tramadol.

Medicamentele vor rămâne suspendate până când companiile care dețin autorizații de punere pe piață vor face dovada unor măsuri corespunzătoare și practice, aplicabile la nivelul întregii UE, care să ajute la prevenirea supradozajului cu aceste medicamente și să reducă în mod adecvat riscurile asociate.

Medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare imediată care nu sunt afectate de această reevaluare, vor continua să fie disponibile la fel ca până acum.

¹ CMDh este un organism de reglementare în domeniul medicamentelor, care reprezintă statele membre ale Uniunii Europene (UE), Islanda, Liechtensteinul și Norvegia.



Întrucât decizia CMDh a fost aprobată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a emis o decizie definitivă obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 19.02.2018.

Informații pentru pacienți

- Se retrag de pe piață medicamentele care conțin paracetamol concepute să elibereze ingredientul activ pe o perioadă lungă de timp (medicamente cu eliberare modificată).
- Aceste medicamente cu eliberare modificată se scot de pe piață din cauza dificultății de gestionare a supradozajului.
- Unele medicamente cu eliberare modificată sunt disponibile în combinație cu alt analgezic, tramadol. Se retrag și aceste medicamente combinate.
- Dacă luați medicamente cu eliberare modificată, le puteți lua în continuare, dar, la epuizarea lor va trebui să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul despre cel mai bun înlocuitor dacă trebuie să continuați tratamentul.
- Medicamentele obișnuite care conțin paracetamol „cu eliberare imediată” nu sunt afectate de această reevaluare și vor continua să fie disponibile la fel ca până acum.
- Când este utilizat corect și în dozele recomandate, paracetamolul este un tratament sigur și eficient pentru durere și febră.
- Pacienții trebuie să utilizeze în continuare medicamente care conțin paracetamol în conformitate cu instrucțiunile din prospect, în special cu cele privind cantitatea care trebuie luată.
- Dacă ați luat sau credeți că este posibil să fi luat o cantitate mai mare decât cea recomandată dintr-un medicament care conține paracetamol, trebuie să solicitați rapid sfatul medicului.

Informații pentru profesioniștii în domeniul sănătății

- Paracetamolul cu eliberare modificată (ca ingredient activ unic sau în combinație cu tramadol) este retras de pe piața UE deoarece supradozajul cu aceste medicamente poate fi imprevizibil din punct de vedere farmacocinetic, iar gestionarea lui este complexă.
- Ghidurile standard de tratament pentru supradozajul cu paracetamol se bazează pe medicamentele cu eliberare imediată și este posibil să nu fie eficiente pentru tratarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare modificată.
- Nu există probleme legate de preparatele cu paracetamol cu eliberare modificată atunci când sunt utilizate în conformitate cu informațiile referitoare la medicament. Dacă le mai rămân medicamente, pacienții pot continua tratamentul în siguranță, respectând dozele și indicațiile aprobate. După epuizarea medicamentelor, pacienții trebuie să discute cu medicii prescriptori despre înlocuirea lor cu o alternativă potrivită, dacă este necesar.
- Până la retragerea de pe piață a medicamentelor cu eliberare modificată trebuie luate în considerare adaptări ale protocolului standard pentru supradozajul cu paracetamol. Deși acest lucru trebuie stabilit la nivel local, prin consultare cu centrele locale de informare toxicologică, pot fi de ajutor orientările generale de mai jos în cazul în care ghidurile locale nu au fost deja adaptate sau dacă nu recomandă deja o abordare mai prudentă:

- în cazul în care se cunoaște sau se suspectează supradozajul cu ≥ 10 g paracetamol (sau cu ≥ 150 mg/kg greutate corporală la copii și adolescenți) sau cu o doză necunoscută, trebuie administrat imediat tratamentul cu antidot (N-acetilcisteină, NAC) indiferent de concentrația serică inițială de paracetamol, deoarece după un supradozaj acut cu medicamente cu eliberare modificată, concentrația serică a paracetamolului poate atinge valoarea maximă în decurs de până la 24 de ore de la ingerare;
- în cazul în care s-au ingerat < 10 g de paracetamol, iar timpul de la ingerare este cunoscut, trebuie luate mai multe probe pentru determinarea paracetamolului seric, la intervale corespunzătoare de timp (de exemplu, la 4, la 6 și la 8 ore de la ingerare). În cazul în care concentrațiile serice de paracetamol nu scad până la valori mici, trebuie luată în considerare prelevarea de probe suplimentare. Dacă în orice moment concentrațiile serice de paracetamol depășesc nomograma tratamentului, este indicat tratamentul cu antidot (NAC);
- dacă nu se cunoaște timpul scurs de la ingerare sau nu se poate obține concentrația serică de paracetamol în decurs de 8 ore de la supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului cu antidot (NAC) fără a se aștepta disponibilitatea concentrațiilor serice de paracetamol;
- dacă s-a inițiat tratamentul cu NAC, acesta trebuie prelungit peste ciclul NAC inițial de 21 de ore în cazul în care concentrația de paracetamol rămâne peste limita de detecție (sau mai mare de 10 mg/l) sau dacă ALT este în creștere (mai mare de 100 U/l) și trebuie continuat până când paracetamolul este sub limita de detecție (sau sub 10 mg/l) sau până când ALT scade sub 100 U/l;
- antidotul trebuie dozat conform recomandărilor centrului local de informare toxicologică.

Recomandările agenției se bazează pe evaluarea datelor disponibile, inclusiv pe analiza clinică și farmacocinetică retrospectivă a 53 de cazuri de supradozaj acut cu paracetamol cu eliberare modificată, efectuată de Centrul de informare toxicologică din Suedia¹, care a constatat că este posibil ca protocolul standard de tratament care utilizează doar nomograma Rumack-Matthew (sau variații ale ei), bazat pe formele farmaceutice convenționale ale paracetamolului, să nu fie eficace în cazul supradozajului cu forme farmaceutice care conțin paracetamol cu eliberare modificată. Valoarea maximă a concentrației plasmatice poate apărea mai târziu, iar concentrațiile ridicate, în special după doze mari, pot să persiste timp de câteva zile. Prin urmare, protocoalele uzuale de prelevare a probelor și regimurile de tratament utilizate în gestionarea supradozajului cu forme farmaceutice cu eliberare imediată nu sunt adecvate. Poate fi necesară o creștere a dozei de NAC, iar dozarea optimă nu a fost stabilită încă. Aceste rezultate confirmă o serie de cazuri similare din Australia^{2,3}.

Profesioniștii în domeniul sănătății care gestionează supradozajul cu paracetamol în statele membre afectate vor primi o scrisoare cu informații și sfaturi suplimentare în cazul unui supradozaj cunoscut sau suspectat cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată.

Referințe

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 (Protocolul standard de tratament pentru intoxicarea cu paracetamol poate fi inadecvat în urma supradozajului cu o formă farmaceutică cu eliberare modificată: analiză clinică și farmacocinetică a 53 de cazuri). *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 (Supradozajul cu paracetamol cu eliberare modificată duce la absorbția întârziată și prelungită a paracetamolului). *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. [Prezentarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare modificată (Panadol Osteo®) unei rețele metropolitane de medicină de urgență: serie de cazuri]. *Emerg Med Australas* 2014; **26**(4): 398-402.

Informații suplimentare despre medicament

Paracetamolul este utilizat pe scară largă, de mulți ani, pentru ameliorarea durerii și a febrei la adulți, la copii și la adolescenți. În toate statele membre ale UE sunt autorizate medicamente care conțin paracetamol cu eliberare imediată, însă acestea nu sunt incluse în reevaluarea EMA.

Medicamentele vizate de această reevaluare conțin paracetamol cu eliberare modificată, sunt destinate administrării pe cale orală și au o acțiune mai îndelungată. Sunt disponibile în Belgia, Danemarca, Finlanda, Grecia, Islanda, Luxemburg, Țările de Jos, Portugalia, România și Suedia sub diferite denumiri, printre care Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 ore, Panodil 665 mg, Paratabs Retard și Pinex Retard.

Medicamentele cu eliberare modificată care conțin paracetamol împreună cu analgezicul opioid tramadol sunt disponibile sub denumirile de Diliban Retard sau Doreta SR în Bulgaria, Republica Cehă, Estonia, Ungaria, Islanda, Letonia, Lituania, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia și Spania, și sunt de asemenea vizate de această reevaluare.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată a fost inițiată la 30 iunie 2016 la cererea Suediei, în baza [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#).

Reevaluarea a fost realizată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul însărcinat cu evaluarea siguranței medicamentelor de uz uman, care a formulat recomandări în septembrie 2017. În urma unei solicitări din partea companiilor implicate în reevaluare, PRAC a reexaminat și a confirmat recomandarea sa anterioară în decembrie 2017. Recomandările PRAC au fost trimise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care a adoptat o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtensteinul și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost trimisă Comisiei Europene, care a emis o decizie obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul UE.