

19/02/2018
EMA/109109/2018

Produits contenant du paracétamol à libération modifiée à suspendre du marché de l'UE

Recommandation approuvée en raison de la difficulté à gérer les surdosages

Le 13 décembre 2017, le CMDh¹ a approuvé à la majorité une recommandation de l'Agence européenne des médicaments visant à suspendre la commercialisation de produits contenant du paracétamol à libération modifiée ou prolongée (conçus pour libérer lentement du paracétamol sur une période plus longue que les produits à libération immédiate habituels). Cette recommandation a été émise par les experts responsables de la sécurité des médicaments de l'Agence, le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Le CMDh était d'accord avec l'avis de l'Agence selon lequel les avantages d'un produit à plus longue durée d'action n'étaient pas supérieurs aux complications liées à la gestion d'un surdosage du médicament, étant donné que les procédures de traitement pour les produits à libération immédiate ne sont pas appropriées au paracétamol à libération modifiée. Dans de nombreux cas, on ignore si un surdosage de paracétamol implique des produits à libération immédiate ou à libération modifiée, ce qui complique la gestion du surdosage.

Le CMDh a pris note de la conclusion du PRAC selon laquelle des mesures pratiques pour réduire suffisamment le risque pour les patients n'avaient pas été identifiées. En outre, il n'a pas été possible de convenir d'une manière faisable et normalisée d'adapter la gestion du surdosage dans toute l'UE afin de couvrir aussi bien les produits à base de paracétamol à libération immédiate que ceux à libération modifiée. Par conséquent, le CMDh a approuvé la recommandation du PRAC selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du paracétamol à libération modifiée, en monothérapie ou en association avec le tramadol à base d'opioïdes devraient être suspendues.

Les médicaments resteront suspendus à moins que les sociétés qui détiennent les autorisations de mise sur le marché ne puissent fournir des éléments de preuve montrant que des mesures appropriées et pratiques à l'échelle de l'UE aident à prévenir le surdosage de ces produits et à réduire les risques de surdosage de manière adéquate.

Les produits à base de paracétamol à libération immédiate, qui ne sont pas touchés par cet examen, resteront disponibles comme auparavant.

¹ Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments représentatif des États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège.

Étant donné que la décision du CMDh a été approuvée à la majorité des voix, elle a été transmise à la Commission européenne, qui a émis une décision finale juridiquement contraignante valide dans toute l'UE, le 19 février 2018.

Informations à l'usage des patients

- Les médicaments à base de paracétamol conçus pour libérer le principe actif sur une longue période (médicaments à libération modifiée) sont retirés du marché.
- Ces médicaments à libération modifiée sont retirés du marché en raison de la difficulté à gérer les surdosages.
- Certains médicaments à libération modifiée sont disponibles en association avec un autre antidouleur, le tramadol. Ces produits d'association sont également retirés.
- Si vous prenez des médicaments à libération modifiée, vous pouvez continuer le traitement. Adressez-vous cependant à votre médecin ou à votre pharmacien pour connaître la meilleure solution de remplacement si vous devez poursuivre le traitement après épuisement de votre stock.
- Les médicaments à base de paracétamol «à libération immédiate» ordinaires ne sont pas touchés par cet examen et resteront disponibles comme auparavant.
- Lorsqu'il est utilisé correctement et aux doses recommandées, le paracétamol constitue un traitement sûr et efficace contre la douleur et la fièvre.
- Les patients doivent continuer à utiliser les médicaments à base de paracétamol conformément aux instructions figurant dans la notice, en particulier les instructions relatives à la posologie.
- Demandez rapidement un avis médical si vous avez pris ou si vous pensez avoir pris une dose supérieure à celle recommandée d'un produit contenant du paracétamol.

Informations à l'usage des professionnels des soins de santé

- Le paracétamol à libération modifiée (en monothérapie ou en association avec le tramadol) est retiré du marché de l'UE étant donné que les surdosages avec les produits à base de paracétamol à libération modifiée peuvent présenter une pharmacocinétique imprévisible et être complexes à gérer.
- Les directives de traitement établies pour les surdosages de paracétamol sont fondées sur les produits à libération immédiate et peuvent ne pas être efficaces pour le traitement de surdosages de paracétamol à libération modifiée.
- Aucun problème n'a été signalé avec les préparations à base de paracétamol à libération modifiée lorsqu'elles sont utilisées conformément aux informations sur le produit. Les patients peuvent continuer le traitement en toute sécurité dans l'indication et aux doses approuvées pour les médicaments qu'il leur reste. Si nécessaire, lorsque les patients ont épuisé leur stock de médicaments, les prescripteurs doivent discuter avec eux du remplacement par une solution alternative appropriée.
- Jusqu'au retrait du marché des produits à libération modifiée, il convient de considérer des adaptations du protocole standard pour le surdosage de paracétamol. Bien qu'il convienne de déterminer ces adaptations au niveau local en consultation avec les centres antipoison locaux, les orientations générales suivantes peuvent être utiles à moins que des directives locales n'aient déjà été adaptées ou ne recommandent déjà une approche plus prudente:

- lorsqu'un surdosage avec ≥ 10 g de paracétamol (ou ≥ 150 mg/kg de poids corporel chez les enfants) est connu ou soupçonné, ou lorsque la dose est inconnue, le traitement par antidote (N-acétylcystéine, NAC) doit être instauré immédiatement, peu importe le taux initial de paracétamol dans le sérum, étant donné que ce taux peut augmenter pendant les 24 heures suivant l'ingestion après un surdosage aigu de produits à libération modifiée;
- lorsque < 10 g de paracétamol ont été ingérés et que le temps écoulé depuis l'ingestion est connu, plusieurs échantillons de paracétamol doivent être prélevés dans le sérum à des intervalles appropriés (p. ex. 4, 6 et 8 heures après l'ingestion). Il convient de considérer le prélèvement d'autres échantillons si les concentrations de paracétamol dans le sérum ne diminuent pas à un niveau faible. Si les taux de paracétamol dans le sérum sont supérieurs au nomogramme de traitement à n'importe quel stade, le traitement par antidote (NAC) est indiqué;
- si le temps écoulé depuis l'ingestion est inconnu ou que la concentration de paracétamol dans le sérum ne peut pas être obtenue dans les huit heures suivant le surdosage, il est recommandé d'instaurer le traitement par antidote (NAC) sans attendre que les concentrations de paracétamol dans le sérum soient disponibles;
- si le traitement par NAC a été instauré, il doit être prolongé au-delà de la première cure de 21 heures de NAC si le taux de paracétamol reste supérieur à la limite de détection (ou supérieur à 10 mg/L) ou si l'ALT augmente (supérieur à 100 U/L) et il doit être poursuivi jusqu'à ce que le paracétamol se situe en dessous de la limite de détection (ou 10 mg/L) ou si l'ALT est inférieur à 100 U/L;
- l'antidote doit être administré conformément aux recommandations du centre antipoison local.

Les recommandations de l'Agence sont fondées sur un examen des données disponibles, dont une analyse clinique et pharmacocinétique rétrospective de 53 cas de surdosage aigu de paracétamol à libération modifiée par le centre antipoison suédois¹, qui a montré que le protocole de traitement standard utilisant uniquement le nomogramme de Rumack-Matthew (ou des variations de celui-ci) basé sur les formulations conventionnelles de paracétamol n'est peut-être pas efficace pour les surdosages de formulations de paracétamol à libération modifiée. La concentration plasmatique maximale peut être atteinte plus tard, et les concentrations élevées, en particulier après de fortes doses, peuvent persister pendant plusieurs jours. Les protocoles habituels de régimes de traitement et d'échantillonnage utilisés dans la gestion du surdosage avec des formulations à libération immédiate ne sont donc pas adaptés. Il se peut que la dose de NAC doive être augmentée et la posologie optimale n'a pas été déterminée. Ces résultats confirment une série de cas australiens similaires^{2,3}.

Une lettre fournissant des conseils et des informations supplémentaires en cas de surdosage connu ou soupçonné avec des produits contenant du paracétamol à libération modifiée sera remise aux professionnels des soins de santé qui traitent les cas de surdosage de paracétamol dans les États membres affectés.

Références

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.

Informations complémentaires concernant le médicament

Depuis des années, le paracétamol est largement utilisé pour soulager la douleur et la fièvre chez les adultes et les enfants. Les produits contenant du paracétamol à libération immédiate sont autorisés dans tous les États membres de l'UE, mais ne sont pas repris dans l'examen de l'EMA.

Les produits qui font l'objet de cet examen contiennent du paracétamol à libération modifiée, sont destinés à être administrés par voie orale et ont une durée d'action plus longue. Ils sont disponibles en Belgique, au Danemark, en Finlande, en Grèce, en Islande, au Luxembourg, aux Pays-Bas, au Portugal, en Roumanie et en Suède sous différentes dénominations, dont Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 heures, Panodil 665 mg, Paratabs Retard et Pinex Retard.

Les médicaments à libération modifiée contenant du paracétamol et l'antidouleur tramadol à base d'opioïdes sont disponibles sous les dénominations de Diliban Retard ou Doreta SR en Bulgarie, en Espagne, en Estonie, en Hongrie, en Islande, en Lettonie, en Lituanie, en Pologne, au Portugal, en République tchèque, en Roumanie, en Slovaquie et en Slovénie, et ces médicaments font également l'objet de cet examen.

Informations complémentaires concernant la procédure

L'examen du paracétamol à libération modifiée a été initié le 30 juin 2016 à la demande de la Suède, conformément à l'[article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

L'examen a été réalisé par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation de la sécurité des médicaments à usage humain. Il a émis des recommandations en septembre 2017. Suite à la demande de sociétés participant à l'examen, le PRAC a réexaminé et confirmé sa recommandation antérieure en décembre 2017. Les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées — médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté un avis. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'Union européenne, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

La position du CMDh ayant été adoptée à la majorité des voix, elle a été communiquée à la Commission européenne, qui a émis une décision juridiquement contraignante dans toute l'UE.