



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19. februar 2018
EMA/109109/2018

Zdravila s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, je treba začasno umakniti iz prometa v EU

Priporočilo je potrjeno zaradi težav pri obravnavi prevelikega odmerjanja

Dne 13. decembra 2017 je skupina CMDh¹ z večino sprejela priporočilo Evropske agencije za zdravila za začasno prekinitvev trženja zdravil s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol (zasnovanih za počasno sproščanje paracetamola v daljšem časovnem obdobju kot pri običajnem zdravilu s takojšnjim sproščanjem). Priporočilo so pripravili strokovnjaki agencije za varnost zdravil, tj. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

Strinjala se je z nasvetom agencije, da prednosti zdravila z dolgotrajnim delovanjem ne odtehtajo zapletov pri obravnavi prevelikega odmerjanja zdravila, saj postopki zdravljenja za zdravila s takojšnjim sproščanjem niso primerni za paracetamol s prirejenim sproščanjem. V mnogih primerih morda ni znano, ali je s prevelikim odmerjanjem paracetamola povezano zdravilo s takojšnjim sproščanjem ali prirejenim sproščanjem, zato je težko presoditi, kako obravnavati preveliko odmerjanje.

Skupina je upoštevala sklep odbora PRAC, da praktični ukrepi za zadostno zmanjšanje tveganja pri bolnikih niso bili ugotovljeni. Poleg tega ni bilo možno soglasje o izvedljivem in standardiziranem načinu prilagajanja obravnave prevelikega odmerjanja po vsej EU, tako da bi zajemala zdravila s paracetamolom s takojšnjim in prirejenim sproščanjem. Skupina CMDh je zato potrdila priporočilo odbora PRAC, da je treba začasno umakniti dovoljenja za promet z zdravili s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo samo paracetamol ali kombinacijo paracetamola in opioidnega zdravila tramadol.

Zdravila bodo začasno umaknjena, razen če družbe, ki imajo dovoljenje za promet, predložijo dokaze o ustreznih in praktičnih ukrepih na ravni EU za preprečevanje prevelikega odmerjanja s temi zdravili in ustrezno zmanjšanje njegovih tveganj.

Zdravila s paracetamolom s takojšnjim sproščanjem, na katere ta postopek pregleda ne vpliva, bodo še naprej na voljo kot doslej.

Ker je bila odločitev skupine CMDh izglasovana z večino, je bila posredovana Evropski komisiji, ki je 19. februarja 2018 izdala pravno zavezujoč sklep, veljaven v vsej EU.

¹ Skupina CMDh je regulativni organ za zdravila, ki zastopa države članice Evropske unije (EU), Islandijo, Lihtenštajn in Norveško.



Informacije za bolnike

- Zdravila s paracetamolom, namenjena sproščanju zdravilne učinkovine v daljšem obdobju (zdravila s prirejenim sproščanjem), bodo umaknjena iz prometa.
- Zdravila s prirejenim sproščanjem bodo iz prometa umaknjena zaradi težav pri obravnavi prevelikega odmerjanja.
- Nekatera zdravila s prirejenim sproščanjem so na voljo v kombinaciji z drugim zdravilom proti bolečinam, tramadolom. Tudi ta kombinirana zdravila bodo umaknjena iz prometa.
- Če jemljete zdravila s prirejenim sproščanjem, jih lahko še naprej. Vendar se boste morali pogovoriti z zdravnikom ali farmacevtom o najboljšem nadomestilu, če potrebujete nadaljnje zdravljenje, ko bo vaše zaloge zmanjkalo.
- Ta postopek pregleda ne vpliva na običajna zdravila s paracetamolom za takojšnje sproščanje, ki bodo še naprej na voljo kot doslej.
- Ob pravilni uporabi in pri priporočenih odmerkih je paracetamol učinkovit in varen za zdravljenje bolečin in zvišane telesne temperature.
- Bolniki morajo še naprej uporabljati zdravila s paracetamolom v skladu z navodili v navodilu za uporabo, zlasti navodili o odmerjanju zdravila.
- Če ste vzeli, ali menite da ste vzeli, večji odmerek zdravila, ki vsebuje paracetamol, od priporočenege, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Informacije za zdravstvene delavce

- Paracetamol s prirejenim sproščanjem (sam ali v kombinaciji s tramadolom) bo umaknjen iz prometa v EU, ker ima preveliko odmerjanje zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, nepredvidljivo farmakokinetiko in zapleteno obravnavo.
- Uveljavljene smernice za zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola temeljijo na zdravilih s takojšnjim sproščanjem in morda niso učinkovite za zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola s prirejenim sproščanjem.
- Pri uporabi pripravkov s paracetamolom s prirejenim sproščanjem v skladu z informacijami o zdravilu ni težav. Bolniki lahko varno nadaljujejo zdravljenje s preostalo zalogo za odobrene indikacije in z odobrenimi odmerki. Ko bodo bolnikom zaloge pošle, naj se z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal, posvetujejo o prehodu na ustrezno nadomestno zdravljenje.
- Dokler zdravila s prirejenim sproščanjem ne bodo umaknjena iz prometa, je treba razmisliti o prilagoditvah standardnega protokola za preveliko odmerjanje paracetamola. Čeprav je treba postopek določiti na lokalni ravni ob posvetovanju z lokalnimi centri za zastrupitve, so lahko koristna naslednja splošna navodila, razen če so lokalna navodila že prilagojena ali je v njih že priporočen bolj konservativen pristop:
 - ob znanem prevelikem odmerjanju z ≥ 10 g paracetamola (ali ≥ 150 mg/kg telesne mase pri otrocih) ali sumu nanj ali če je odmerek neznan, moramo takoj začeti zdravljenje z antidotom (N-acetilcistein, NAC) ne glede na začetno raven paracetamola v serumu, ker lahko raven paracetamola v serumu po akutnem prevelikem odmerjanju zdravila s prirejenim sproščanjem doseže vrh do 24 ur po zaužitju;

- če je bolnik zaužil < 10 g paracetamola in je čas zaužitja znan, moramo določiti paracetamol v več vzorcih seruma v primernih časovnih presledkih (npr. štiri, šest in osem ur po zaužitju). Razmislimo o odvzemu dodatnih vzorcev, če koncentracije paracetamola v serumu ne padejo na nizke ravni. Če vrednosti paracetamola v serumu presegajo nomogram za zdravljenje ob katerem koli času, je indicirano zdravljenje z antidotom (NAC);
- če čas od zaužitja ni znan ali koncentracije paracetamola v serumu ni mogoče določiti v osmih urah po prevelikem odmerjanju, je priporočljivo, da zdravljenje z antidotom (NAC) začnemo brez čakanja na določitev serumske koncentracije paracetamola;
- če začnemo zdravljenje z NAC, ga moramo podaljšati po prvi 21-urni shemi NAC, če raven paracetamola ostane nad mejo zaznavnosti (ali je višja od 10 mg/l) ali če vrednost ALT narašča (višja od 100 e./l), in ga moramo nadaljevati, dokler se raven paracetamola ne zniža pod mejo zaznavnosti (ali 10 mg/l) ali se vrednost ALT ne zniža pod 100 e./l;
- antidot moramo odmerjati v skladu s priporočili lokalnega centra za zastrupitve.

Priporočila agencije temeljijo na pregledu razpoložljivih podatkov, vključno z retrospektivno farmakokinetično in klinično analizo 53 primerov akutnega prevelikega odmerjanja s paracetamolom s prirejenim sproščanjem, ki jo je pripravil Švedski informacijski center za zastrupitve,¹ v kateri ugotavlja, da standardni protokol zdravljenja z izključno uporabo nomograma Rumack-Matthew (ali njegove različice) na podlagi običajnih formulacij paracetamola morda ni učinkovit pri prevelikih odmerkih s formulacijami paracetamola s prirejenim sproščanjem. Najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi pozneje, večje koncentracije, zlasti po velikih odmerkih, pa lahko trajajo več dni. Običajni protokoli vzorčenja in zdravljenja, ki se uporabljajo pri zdravljenju prevelikega odmerjanja s formulacijami s takojšnjim sproščanjem, zato niso primerni. Morda je treba povečati odmerek NAC, vendar optimalno odmerjanje ni določeno. Ti rezultati potrjujejo podobno serijo primerov iz Avstralije.^{2,3}

Dopis z dodatnimi informacijami in nasveti v primeru znanih ali domnevnih prevelikih odmerkov z zdravili s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, bodo razdeljeni zdravstvenim delavcem, ki se ukvarjajo s prevelikim odmerjanjem paracetamola v zadevnih državah članicah.

Referenčna literatura

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)*, junij 2017, 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.

Več o zdravilu

Paracetamol se že vrsto let uporablja za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature pri odraslih in otrocih. Zdravila s takojšnjim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, so odobrena v vseh državah članicah EU, vendar niso vključena v postopek pregleda pri agenciji.

Zdravila, ki jih zajema ta pregled, vsebujejo paracetamol s prirejenim sproščanjem, so namenjena zaužitju skozi usta in imajo daljše delovanje. Na voljo so v Belgiji, na Danskem, Finskem, v Grčiji, Islandiji, Luksemburgu, na Nizozemskem, Portugalskem, v Romuniji in na Švedskem pod različnimi imeni, med katere spadajo Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 hours, Panodil 665 mg, Paratabs Retard in Pinex Retard.

Zdravila s prirejenim sproščanjem proti bolečinam, ki vsebujejo paracetamol z opioidom tramadolom, so na voljo pod imenoma Diliban Retard ali Doreta SR v Bolgariji, na Češkem, v Estoniji, na Madžarskem, v Islandiji, Latviji, Litvi, na Poljskem, Portugalskem, v Romuniji, na Slovaškem, v Sloveniji in Španiji. Ta zdravila so tudi obravnavana v tem postopku pregleda.

Več o postopku

Pregled zdravil s prirejenim sproščanjem, ki vsebujejo paracetamol, se je začel 30. junija 2016 na zahtevo Švedske v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnosti zdravil za uporabo v humani medicini, in septembra 2017 podal priporočila. Na zahtevo družb, vključenih v pregled, je odbor opravil ponovni pregled in decembra 2017 potrdil svoje prejšnje priporočilo. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotovitev enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina svoje stališče sprejela z večino glasov, so ga poslali Evropski komisiji, ki je izdala končni pravno zavezujoč sklep za vso EU.