

COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la confirmarea de către Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată – Uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh) a recomandării de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată, inclusiv a celor cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol

Comunicatul de presă al Agenției Europene a Medicamentului poate fi accesat pe [website-ul EMA](#)

15 decembrie 2017

Comunicat de presă EMA referitor la confirmarea de către CMDh a recomandării de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată, inclusiv a celor cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol

Motivul este reprezentat de complexitatea și dificultatea gestionării supradozajului în cazul formelor farmaceutice cu eliberare modificată.

Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată – Uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh)¹ a confirmat cu majoritate de voturi recomandarea Agenției Europene a Medicamentului (EMA) de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată sau cu eliberare prelungită (concepute pentru eliberarea lentă a paracetamolului, timp mai îndelungat față de formele farmaceutice obișnuite, cu eliberare imediată), inclusiv a celor cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol. Recomandarea a fost formulată de experții în domeniul siguranței medicamentelor ai Agenției Europene a Medicamentului, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC).

¹ Organism reprezentativ al statelor member UE precum și al Islandei, Liechtenstein și Norvegiei. Acesta asigură aplicarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin procedură națională pe întreg teritoriul UE.

CMDh a agreat opinia EMA conform căreia beneficiile utilizării unui medicament cu acțiune prelungită nu depășesc riscurile în caz de supradozare cu acesta, deoarece procedurile obișnuite de tratament al supradozării concepute pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare imediată nu sunt adecvate pentru a fi aplicate în cazul medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată. În multe cazuri este posibil să nu se cunoască dacă supradozarea cu paracetamol a apărut în urma utilizării unei forme cu eliberare imediată sau a uneia cu eliberare modificată, ceea ce îngreunează decizia cu privire la modalitatea de gestionare a tratamentului.

CMDh a luat notă de faptul că nu s-au putut identifica măsuri practice de reducere la minimum a riscului pentru pacienți și nici o modalitate fezabilă și standardizată la nivelul întregii UE de adaptare a tratamentului supradozajului cu paracetamol, care să permită tratarea cazurilor care implică medicamente cu forme farmaceutice cu eliberare atât imediată cât și modificată. Din această cauză, CMDh a agreat recomandarea PRAC de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată, inclusiv a celor cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol.

Decizia de suspendare a autorizațiilor de punere pe piață va rămâne în vigoare cu excepția cazului în care companiile deținătoare de autorizație de punere pe piață pot demonstra existența unor măsuri adecvate și practice, aplicabile la nivelul întregii UE, de prevenire a supradozajului cu aceste medicamente și, astfel, de reducere corespunzătoare a riscurilor.

Medicamentele cu forme farmaceutice cu eliberare imediată care conțin paracetamol nu constituie obiectul acestei reevaluări și vor fi disponibile în continuare.

Dat fiind faptul că decizia CMDh a fost agreată prin vot majoritar, aceasta urmează transmisă către Comisia Europeană, care va adopta o decizie cu aplicabilitate obligatorie prin lege la nivelul întregii UE.

Informații pentru pacienți

- Medicamentele care conțin paracetamol concepute pentru eliberarea substanței active pe perioadă îndelungată (medicamente cu eliberare modificată) se vor retrage de pe piață.

- Retragerea acestor medicamente cu eliberare modificată se face din cauza dificultăților de tratament al supradozajului.

- Formele farmaceutice cu eliberare modificată ale medicamentelor care conțin paracetamol în combinație cu un alt analgezic, tramadol, sunt și acestea retrase de pe piață.

- În cazul în care utilizați medicamente cu eliberare modificată care conțin paracetamol, le puteți administra în continuare însă la epuizarea cantității pe care o

dețineți va trebui să discutați cu medicul sau farmacistul pentru a găsi cea mai bună alternativă pentru continuarea tratamentului.

- Medicamentele care conțin paracetamol obișnuite, „cu eliberare imediată”, nu sunt afectate de prezenta reevaluare și vor fi disponibile în continuare.

- Utilizat corect și în dozele recomandate, paracetamolul constituie un tratament eficient și sigur pentru ameliorarea durerii și febrei.

- Pacienților li se recomandă să utilizeze în continuare medicamentele care conțin paracetamol, cu respectarea instrucțiunilor din prospect, în special a celor referitoare la doza de administrat.

- Dacă ați luat sau credeți că ați luat o cantitate mai mare din orice medicament care conține paracetamol decât cea recomandată trebuie să solicitați rapid sfatul medicului.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Formele farmaceutice cu eliberare modificată ale medicamentelor care conțin paracetamol (ca substanță activă unică sau în combinație cu tramadol) sunt retrase de pe piața UE, din cauza caracterului imprevizibil al farmacocineticii în caz de supradozaj și a complexității gestionării acestuia.

- Ghidurile standard actuale de tratament a supradozajului cu paracetamol se bazează pe medicamentele cu forme farmaceutice cu eliberare imediată și pot fi ineficiente pentru tratarea supradozajului cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată.

- Medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată nu pun probleme în cazul administrării în conformitate cu informațiile despre medicament iar pacienții își pot continua în siguranță tratamentul în indicația și la dozele aprobate până la epuizarea oricărei cantități pe care o dețin. Dacă este necesar, după epuizarea cantității respective, medicilor prescriptori li se recomandă să discute cu pacienții în vederea trecerii la un tratament alternativ adecvat.

- Până la finalizarea retragerii de pe piață a medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată, inclusiv a celor cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol, trebuie avută în vedere adaptarea protocolului standard pentru gestionarea supradozajului cu paracetamol. În acest sens, deși adaptările respective se stabilesc la nivel local, în consultare cu centrele locale de informare privind toxicitatea, în lipsa unor recomandări locale deja adaptate sau a unei abordări mai conservatoare, se pot folosi următoarele indicații generale:

- în caz de supradozaj cunoscut sau suspectat cu ≥ 10 g paracetamol (sau ≥ 150 mg / kg greutate corporală la copii) sau în cazul în care nu se cunoaște doza ingerată, trebuie să se administreze imediat antidotul N-acetilcisteină, indiferent de concentrația serică inițială de paracetamol, deoarece concentrația serică a paracetamolului după supradozaj acut cu medicamente cu eliberare modificată poate ajunge la maxim în termen de 24 de ore după ingestie;

– în cazul ingestiei unei cantități de paracetamol <10 g, iar intervalul de timp trecut de la momentul ingestiei este cunoscut, trebuie luate probe multiple de paracetamol seric la intervale adecvate (de exemplu, 4, 6 și 8 ore după ingestie). În cazul în care concentrațiile serice de paracetamol nu ajung la concentrații reduse, trebuie avută în vedere și recoltarea de probe suplimentare. Dacă, la orice moment, concentrațiile serice de paracetamol depășesc nomograma tratamentului, este indicată administrarea de antidot (N-acetilcisteină);

– în cazul în care nu se cunoaște intervalul de la momentul ingestiei sau în cazul în care concentrația serică de paracetamol nu se poate obține în decurs de 8 ore de la supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului cu antidot (N-acetilcisteină) fără a se mai aștepta să se cunoască valorile concentrațiilor serice de paracetamol;

– în cazul începerii tratamentului cu N-acetilcisteină, acesta trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de N-acetilcisteină de 21 de ore dacă nivelul paracetamolului se păstrează peste limita de detecție (sau mai mare de 10 mg/l) sau dacă se mărește ALT (peste 100 U/l) și continuat până când concentrația de paracetamol este sub limita de detecție (sau 10 mg/l) sau până când scade ALT sub 100 U/l;

- antidotul trebuie administrat în doza recomandată de Centrul de informare toxicologică.

Recomandările EMA se bazează pe evaluarea datelor avute la dispoziție, inclusiv a unei analize farmacocinetice și clinice retrospective a 53 de cazuri de supradozaj acut cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare modificată, efectuate de către Centrul de informare toxicologică din Suedia¹, în cadrul căruia s-a constatat posibilitatea ineficienței protocolului standard de tratament în care se utilizează numai nomograma Rumack-Matthew (sau variații ale acesteia), bazat pe formulări convenționale de paracetamol, în cazul supradozajului cu medicamente cu paracetamol cu eliberare modificată. Valoarea maximă a concentrației plasmatică poate apărea mai târziu, iar concentrațiile mari, în special după doze masive, pot persista timp de câteva zile. Astfel, protocoalele obișnuite de recoltare de probe și regimurile de tratament utilizate în tratamentul supradozajului cu formulări cu eliberare imediată nu sunt adecvate pentru formele cu eliberare prelungită. Poate fi necesară mărirea dozei de N-acetilcisteină, în condițiile în care doza optimă respectivă nu a fost identificată încă. Rezultatele confirmă o serie similară de cazuri din Australia^{2,3}.

Profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în tratarea supradozajului cu paracetamol din statele membre afectate urmează să li se transmită o comunicare prin care să li se prezinte informații suplimentare și recomandări pentru gestionarea cazurilor de supradozaj cunoscut sau suspectat cu medicamente cu eliberare modificată care conțin paracetamol.

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. *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.

Informații suplimentare despre medicament

Paracetamolul este un medicament utilizat pe scară largă de mulți ani, pentru ameliorarea durerii și febrei la adulți și copii. Medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare imediată sunt autorizate prin procedură națională în toate statele membre ale UE, însă acestea nu sunt vizate de reevaluarea EMA.

Medicamentele care fac obiectul acestei reevaluări sunt cele care conțin paracetamol cu eliberare modificată, sunt destinate administrării pe cale orală și prezintă o acțiune mai îndelungată. Acestea se comercializează în Belgia, Danemarca, Finlanda, Grecia, Islanda, Luxemburg, Olanda, Portugalia, România și Suedia, și sunt disponibile sub diferite denumiri, Alvedon 665 mg, Panadol Arthro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 ore, Panodil 665 mg, Paratabs Retard și Pinex Retard.

Prezenta reevaluare a vizat și medicamentele cu eliberare modificată care conțin paracetamol în combinație cu tramadol, un opioid cu efect analgezic, sunt disponibile în Bulgaria, Republica Cehă, Estonia, Ungaria, Islanda, Letonia, Lituania, Polonia, Portugalia, România, Slovacia, Slovenia și Spania, sub denumirile de Diliban Retard sau Doreta SR.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare modificată a fost declanșată la data de 30 iunie 2016, la solicitarea autorității competente din Suedia, în conformitate cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările și completările ulterioare.

Reevaluarea a fost realizată de către Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), responsabil cu evaluarea problemelor de siguranță a medicamentelor de uz uman, care a făcut o serie de recomandări în luna septembrie 2017. În urma unei solicitări din partea companiilor implicate în reevaluare, PRAC și-a reexaminat și confirmat recomandarea anterioară. Recomandarea PRAC a fost ulterior transmisă către Grupul de coordonare pentru recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - uman (CMDh), care a adoptat o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia. Acesta este

responsabil pentru asigurarea standardelor armonizate de siguranță pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale în UE.

Dată fiind adoptarea cu majoritate de voturi a poziției CMDh, aceasta urmează trimisă Comisiei Europene, care va lua o decizie cu aplicabilitate juridică obligatorie la nivelul întregii UE.