



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 December 2017
EMA/811872/2017

I medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato devono essere sospesi dal mercato dell'Unione Europea

La raccomandazione è stata approvata a causa della difficoltà nella gestione del sovradosaggio.

Il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh)¹ ha approvato a maggioranza la raccomandazione dell'Agenzia europea per i medicinali di sospendere la commercializzazione dei prodotti contenenti paracetamolo a rilascio prolungato o modificato (progettato per rilasciare il paracetamolo lentamente per un periodo più lungo rispetto agli usuali prodotti a rilascio immediato). La raccomandazione è stata formulata dagli esperti dell'Agenzia in materia di sicurezza dei medicinali, il Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC).

CMDh concorda con il parere dell'Agenzia che i vantaggi di un prodotto ad azione prolungata non superano le complicazioni derivanti dalla gestione di un sovradosaggio del medicinale, poiché le procedure di trattamento per i prodotti a rilascio immediato non sono appropriate per il paracetamolo a rilascio modificato. In molti casi, potrebbe non essere noto se un sovradosaggio di paracetamolo coinvolge prodotti a rilascio immediato o a rilascio modificato, rendendo difficile decidere come gestire il sovradosaggio.

CMDh ha osservato che nelle conclusioni del PRAC non sono state identificate misure pratiche per ridurre sufficientemente il rischio per i pazienti. Inoltre, non era stato possibile concordare un modo fattibile e standardizzato per adattare la gestione del sovradosaggio nell'UE a prodotti di paracetamolo a rilascio immediato e modificato. Il CMDh ha pertanto approvato la raccomandazione del PRAC che le autorizzazioni all'immissione in commercio per medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato, da soli o in associazione con il farmaco oppioide tramadolo, dovrebbero essere sospese.

I farmaci rimarranno sospesi a meno che le aziende che detengono le autorizzazioni all'immissione in commercio possano fornire prove di adeguate e pratiche misure a livello UE per aiutare a prevenire il sovradosaggio con questi prodotti e ridurre adeguatamente i rischi.

I prodotti a base di paracetamolo a rilascio immediato, che non sono interessati da questa revisione, continueranno a essere disponibili come prima.

Poiché la decisione CMDh è stata approvata a maggioranza, verrà ora inviata alla Commissione europea che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE.

¹ Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE nonché Islanda, Liechtenstein e Norvegia.



Informazioni per i pazienti

- I medicinali a base di paracetamolo destinati a rilasciare il principio attivo per un lungo periodo (farmaci a rilascio modificato) vengono ritirati dal mercato.
- Questi medicinali a rilascio modificato vengono rimossi dal mercato a causa della difficoltà nella gestione delle overdose.
- Alcuni farmaci a rilascio modificato sono disponibili in combinazione con un altro antidolorifico, il tramadolo. Anche questi prodotti combinati vengono rimossi.
- Se sta assumendo medicinali a rilascio modificato, è possibile continuare a farlo. Tuttavia, sarà necessario parlare con il medico o il farmacista della migliore sostituzione se è necessario un ulteriore trattamento una volta esaurita la fornitura.
- I comuni farmaci a rilascio immediato di paracetamolo non sono interessati da questa revisione e continueranno a essere disponibili come prima.
- Se usato correttamente e alle dosi raccomandate, il paracetamolo è un trattamento efficace e sicuro per il dolore e la febbre.
- I pazienti devono continuare a usare i medicinali a base di paracetamolo seguendo le istruzioni riportate nei foglietti illustrativi, in particolare le istruzioni su quanto medicinale assumere.
- Dovrete consultare rapidamente un medico se avete preso, o pensate di aver preso, più della quantità raccomandata di qualsiasi prodotto contenente paracetamolo.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Il paracetamolo a rilascio modificato (da solo o in combinazione con il tramadolo) viene rimosso dal mercato UE poiché i sovradosaggi con prodotti a base di paracetamolo a rilascio modificato possono essere imprevedibili nella loro farmacocinetica e complessi da gestire.
- Le linee guida di trattamento stabilite per il sovradosaggio di paracetamolo si basano sui prodotti a rilascio immediato e potrebbero non essere efficaci per il trattamento di sovradosaggi con paracetamolo a rilascio modificato.
- Non ci sono problemi con i preparati a rilascio modificato di paracetamolo quando usati in conformità con le loro informazioni sul prodotto. I pazienti possono continuare tranquillamente il trattamento nell'indicazione approvata e le dosi con qualsiasi residuo. I prescrittori dovrebbero discutere di passare a un'alternativa appropriata, se necessario, una volta esaurita la fornitura dei pazienti.
- Finché i prodotti a rilascio modificato non saranno stati rimossi dal mercato, dovrebbero essere presi in considerazione adattamenti del protocollo standard per il sovradosaggio di paracetamolo. Anche se questo dovrebbe essere determinato a livello locale in consultazione con i Centri di Informazione sui veleni locali, le seguenti linee guida generali possono essere utili a meno che gli orientamenti locali siano già stati adattati o raccomandino già un approccio più conservativo:
 - se è noto o sospetto un sovradosaggio con ≥ 10 g di paracetamolo (o ≥ 150 mg / kg di peso corporeo nei bambini), o se la dose è sconosciuta, il trattamento con antidoto (N-acetilcisteina, NAC) deve essere avviato immediatamente a prescindere dal il livello sierico di paracetamolo,

dal momento che il livello di paracetamolo sierico dopo sovradosaggio acuto con prodotti a rilascio modificato può raggiungere il picco fino a 24 ore dopo l'ingestione;

- se sono stati ingeriti <10 g di paracetamolo e il tempo trascorso dall'ingestione è noto, si devono prelevare più campioni di siero di paracetamolo a intervalli appropriati (ad esempio 4, 6 e 8 ore dopo l'ingestione). Ulteriori campioni dovrebbero essere considerati se le concentrazioni sieriche di paracetamolo non diminuiscono a livelli bassi. Se i livelli sierici di paracetamolo superano il nomogramma del trattamento in qualsiasi momento, viene indicato il trattamento con antidoto (NAC);
- se il tempo trascorso dall'ingestione è sconosciuto o se la concentrazione sierica di paracetamolo non può essere ottenuta entro 8 ore dal sovradosaggio, si raccomanda di iniziare il trattamento con antidoto (NAC) senza attendere la disponibilità delle concentrazioni sieriche di paracetamolo;
- se il trattamento con NAC è stato avviato, deve essere prolungato oltre il primo ciclo NAC di 21 ore se il livello di paracetamolo rimane al di sopra del limite di rilevazione (o superiore a 10 mg / L) o se l'ALT aumenta (superiore a 100 U / L), e deve essere continuato fino a quando il paracetamolo è inferiore al limite di rilevazione (o a 10 mg / L) o se ALT scende al di sotto di 100 U / L;
- l'antidoto deve essere dosato come raccomandato dal Centro antiveneno locale.

Le raccomandazioni dell'Agenzia si basano su una revisione dei dati disponibili, compresa un'analisi farmacocinetica e clinica retrospettiva di 53 casi di sovradosaggio acuto con paracetamolo a rilascio modificato da parte del Centro informazioni veleno svedese¹, che ha rilevato che il protocollo di trattamento standard utilizza esclusivamente il nomogramma di Rumack-Matthew (o varianti di esso) basato sulle formulazioni convenzionali di paracetamolo e può non essere efficace per i casi di sovradosaggio con formulazioni di paracetamolo a rilascio modificato. La massima concentrazione plasmatica può verificarsi successivamente e concentrazioni elevate, in particolare dopo grandi dosi, possono persistere per diversi giorni. I consueti protocolli di campionamento e di trattamento utilizzati nella gestione del sovradosaggio con formulazioni a rilascio immediato non sono pertanto adeguati. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di NAC e il dosaggio ottimale non è stato determinato. Questi risultati confermano una analoga serie di casi australiani.^{2,3}

Una lettera che fornisce ulteriori informazioni e consigli in caso di sovradosaggi noti o sospetti con prodotti contenenti paracetamolo a rilascio modificato sarà distribuita agli operatori sanitari che si occupano del sovradosaggio di paracetamolo negli Stati membri interessati.

Riferimenti

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. Gaudins 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. Gaudins 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.

Maggiori informazioni sul medicinale

Il paracetamolo è un farmaco usato per molti anni per ridurre il dolore e la febbre negli adulti e nei bambini. I prodotti contenenti Paracetamolo a rilascio immediato sono stati autorizzati con procedure nazionali in tutti gli Stati membri dell'UE ma non sono inclusi nella revisione dell'EMA.

I prodotti oggetto di questa revisione contengono paracetamolo per il rilascio modificato e sono destinati ad essere assunti per via orale e hanno un'azione più lunga.

Sono disponibili in Belgio, Danimarca, Finlandia, Grecia, Islanda, Lussemburgo, Paesi Bassi, Portogallo, Romania e Svezia con vari nomi tra cui Alvedon 665 mg, Panadol Artro, Panadol Extend, Panadol Retard 8 ore, Panodil 665 mg, Paratabs Retard e Pinex Retard.

I medicinali a rilascio modificato contenenti paracetamolo in associazione con il tramadolo, antidolorifico oppioide, sono disponibili con il nome di Diliban Retard o Doreta SR in Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Islanda, Lettonia, Lituania, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia e Spagna, e anche questi farmaci sono coperti da questa revisione.

Nessuna delle suddette formulazioni è attualmente autorizzata in Italia.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione del paracetamolo a rilascio modificato è stata avviata il 30 Giugno 2016 su richiesta della Svezia, ai sensi [dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

La revisione è stata effettuata dal Comitato di valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), la commissione competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha emesso una raccomandazione nel Settembre 2017. A seguito della richiesta da parte delle società coinvolte nella revisione, il PRAC ha riesaminato e confermato la sua precedente raccomandazione nel Dicembre 2017. Le raccomandazioni del PRAC sono state poi trasmesse al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh), che ha adottato un parere. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE nonché Islanda, Liechtenstein e Norvegia. E' responsabile di garantire degli standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, la posizione del CMDh sarà ora inviata alla Commissione europea, che adotterà una decisione vincolante a livello UE.