

## Paracetamolo e paracetamolo-codeina: facciamo un po' di chiarezza

I provvedimenti di agenzie internazionali quali la F.D.A. americana e l'E.M.A. Europea avvenuti recentemente, relativamente a limitazioni di dosaggio (paracetamolo) e di indicazioni (paracetamolo-codeina), stanno generando nella classe medica dubbi e perplessità, che si sono accentuati anche a causa di informazioni approssimative apparse su riviste e giornali destinati alla classe medica. Auspicando di contribuire a fare chiarezza riportiamo la cronistoria dei provvedimenti in due quadri sinottici che riguardano sostanzialmente due distinte procedure da parte di due distinti organismi di vigilanza sui farmaci.

### PARACETAMOLO

Quando	Chi fa cosa	Perchè	Tempo
Gennaio 2011	<p>FDA (l'ente governativo statunitense che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici) invita le Aziende del farmaco USA a limitare il dosaggio massimo di paracetamolo SOLO per i farmaci a prescrizione medica in associazione (non farmaci OTC).</p> <p>La FDA, non potendo intervenire sull'enorme mercato di farmaci OTC contenenti paracetamolo, agisce solo sui farmaci da prescrizione e limitatamente al territorio statunitense.</p> <p>La quantità di principio attivo non potrà superare 325 mg per singola dose quando il paracetamolo è in associazione con farmaci oppiacei</p>	<p>Negli USA è noto l'abuso consolidato, anche a scopo stupefacente, di farmaci come Vicodin (Paracetamolo 500 mg + idrocodone 5 mg) e di Percocet (paracetamolo, fino a 650 mg, ed ossicodone, fino a 10 mg). Peraltro l'enorme disponibilità di associazioni OTC contenenti paracetamolo di libera vendita aumenta il rischio di abuso e intossicazioni. La popolazione americana ha bassa consapevolezza del principio attivo ed è molto scarsa la mediazione di operatori sanitari per cui le intossicazioni da paracetamolo accompagnate da insufficienza epatica costituiscono negli USA un problema sanitario reale e non trascurabile e nel 50% dei casi i responsabili sono proprio le associazioni di paracetamolo con oppiacei. (soprattutto, Vicodin e Percocet).</p>	Entro tre anni
Gennaio 2014	<p>FDA pubblica comunicato in cui raccomanda ai Medici di interrompere la prescrizione dei farmaci in combinazione con più di 325 mg di paracetamolo, in attesa che tutte le aziende ritirino dal commercio i farmaci non ancora adeguati. Questa raccomandazione riguarda solo i farmaci da prescrizione contenenti paracetamolo in associazione (farmaci OTC con paracetamolo in associazione possono ancora contenere &gt;325 mg/dose)</p>	Vedi sopra	Provvedimento immediato
Febbraio 2011	<p>Il Comitato Tecnico Scientifico dell'AIFA inizia a discutere sulla sicurezza del paracetamolo per la popolazione italiana, ma nessuna decisione ad oggi è stata presa.</p>	<p>Sono evidenti le differenze tra il mercato USA ed Europeo (italiano in particolare) dove ad oggi non sono stati evidenziati rischi legati all'abuso di prodotti a base di paracetamolo.</p>	Nessun provvedimento

## CODEINA

Quando	Chi fa cosa	Perchè	Tempo
5 Ottobre 2012	L'EMA (l'Agenzia Europea per i Medicinali) inizia la procedura di revisione sul profilo rischio-beneficio dei medicinali contenenti <b>CODEINA</b> quando utilizzati nel dolore pediatrico post operatorio	La presenza nella popolazione di soggetti definiti "metabolizzatori ultrarapidi" della codeina, attraverso il CYP2D6 (nella razza caucasica=3.6-6.5%), che trasforma la codeina in morfina potrebbe determinare in questi soggetti intossicazioni anche gravi da sovradosaggio. Sono stati segnalati tre casi fatali ed uno pericoloso per la vita in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni a cui erano stati somministrati codeina dopo un intervento di tonsillectomia per apnea ostruttiva del sonno	6 mesi
31 Ottobre 2012	La procedura di revisione viene estesa al dolore nel bambino		
14 Giugno 2013	Le Raccomandazioni del PRAC confermano il favorevole profilo beneficio-rischio della codeina al di sopra dei 12 anni di età. Tali raccomandazioni si riferiscono a provvedimenti da adottare per garantire il migliore profilo di sicurezza per i medicinali contenenti codeina principalmente nei bambini: - Non utilizzo nei bambini sotto i 12 anni. - Non utilizzo nei ragazzi sotto i 18 anni dopo interventi di tonsillectomia /adenectomia per sindrome apnee ostruttive e del sonno.	Riduzione del rischio di depressione respiratoria nei bambini metabolizzatori ultrarapidi	Immediata
28 Giugno 2013	Non vi sono specifiche indicazioni relative alla durata della terapia. Chiusura procedura revisione		
29 Luglio 2013	<b>L'AIFA</b> richiede il ritiro dal mercato italiano dei prodotti pediatrici con codeina presenti nel mercato italiano	Recepimento decisioni EMA e ritiro del commercio delle formulazioni pediatriche della associazione paracetamolo-codeina	Immediato
Agosto 2013	<b>EMA</b> pubblica referral definitivo su codeina e <b>AIFA</b> invia richiesta di presentazione variazioni per i medicinali antidolorifici contenenti codeina: - Limitazione delle indicazioni d'uso di Codeina con riferimento alla popolazione pediatrica sotto i 12 anni - Non utilizzo nei ragazzi sotto i 18 anni con problemi respiratori Indicazione di far riferimento al medico dopo i 3 giorni di utilizzo	Recepimento decisioni EMA su modificazioni della scheda tecnica e del foglietto illustrativo per associazione paracetamolo-codeina	Entro Ottobre 2013
Ott- 2013 Mar- 2014	Pubblicazione in Gazzetta Ufficiale dei nuovi stampati dei medicinali contenenti codeina.	Recepimento da parte delle aziende titolari di AIC dei medicinali contenenti codeina delle variazioni previste da AIFA.	

## Commento

La confusione è nata evidentemente a causa della contemporaneità dei provvedimenti a carico di paracetamolo (emanato dalla FDA americana per il territorio statunitense) e di codeina (emanato dall'EMA per il territorio europeo e recepito dall'AIFA). Inoltre in Italia la codeina, per uso antalgico, esiste solo associata al paracetamolo e ciò ha alimentato i dubbi che i provvedimenti fossero per entrambi i farmaci.

Bene ha fatto la FDA a limitare la quantità di principio attivo nei farmaci soggetti a prescrizione medica per arginare le gravi conseguenze che in USA sono determinate dall'utilizzo fuori da ogni controllo dei farmaci contenenti paracetamolo. Il provvedimento non può essere calato nella realtà italiana, che differisce sostanzialmente per 3 motivi:

- a. La dispensazione di paracetamolo in associazione ad oppioidi necessita di ricetta medica, ed è perciò sotto diretto controllo del medico di famiglia;
- b. Non vi sono registrati in Italia fenomeni di abuso né di paracetamolo, né delle sue associazioni;
- c. La prescrizione di paracetamolo in Italia a scopo antalgico è molto bassa, tanto da auspicarne un utilizzo maggiore, anche per limitare la prescrizione di una classe di farmaci assai più pericolosa (FANS). A riprova di ciò l'AIFA, che ha discusso fin dalla prima ora le raccomandazioni FDA del 2011, non ha preso alcun provvedimento. Tuttavia il tam-tam mediatico ha generato il messaggio che il paracetamolo non possa essere assunto a dosi superiori a 325 mg e che l'assunzione deve avvenire per un breve periodo di tempo. La dose antalgica del paracetamolo resta di 1 grammo (anche se la tendenza dei medici italiani è di prescrivere le compresse da 500 mg). La dose giornaliera in Italia di norma non supera i 3 grammi al giorno. Se il farmaco è prescritto dal medico (quindi nel rispetto delle controindicazioni e delle avvertenze) il profilo di sicurezza del farmaco è alto.

Per la codeina i casi di depressione respiratoria hanno di fatto sollevato un problema importante in pediatria nei bambini sottoposti ad intervento per apnea notturna e nei soggetti che risultano essere "metabolizzatori rapidi" (in media il 5% dei soggetti caucasici). Inoltre si è dimostrato che l'apparato enzimatico di conversione diventa "maturo" dopo i 12 anni e comunque nei bambini al di sotto dei 18 anni con problemi legati a deficit di funzionalità respiratoria è bene essere molto cauti. L'AIFA quindi ha prima disposto il ritiro delle formulazioni pediatriche e quindi ha disposto l'obbligo di cambiare i foglietti illustrativi. Per la popolazione adulta non si è mai messo in discussione il profilo rischio-beneficio poiché la presenza di "metabolizzatori rapidi" in chi assume codeina è un problema irrilevante nei soggetti caucasici. Infatti è noto che in un adulto la conversione equi-analgica a morfina è 1:10 (30 mg di codeina corrispondono a circa 3 mg di morfina), mentre nei soggetti con rapido metabolismo è di circa 1,5 volte più alta (ovvero 30 mg di codeina, che corrispondono di norma a 4.5 mg di morfina). Nella terapia del dolore degli adulti, la pratica quotidiana insegna che il problema di utilizzare la codeina è opposto: nel 7% dei soggetti caucasici esiste un deficit dell'enzima di conversione con conseguente inefficacia parziale/totale della codeina.

Da ultimo l'introduzione della limitazione dei giorni di terapia è stata necessaria per i paesi europei dove la codeina in associazione può essere venduta senza l'obbligo di ricetta medica; per evitare un rischio di abuso si è imposta la condizione che i farmaci antalgici contenenti codeina non venissero assunti per più di tre giorni senza consulto del medico.

In Italia questo non può succedere poiché vige l'obbligo di ricetta medica e la terapia è sempre sotto il diretto controllo del medico che se il dolore del paziente non migliora, dopo averne rivalutato il quadro clinico e sintomatologico e considerato il trascorso farmacologico del paziente, può valutare in rapporto al rischio beneficio, di continuare la terapia, al di fuori di quanto riportato in scheda tecnica.

## In pratica

1. Non vi sono nuove evidenze che modificano il profilo di sicurezza nell'adulto né per il paracetamolo, né per la codeina.
2. Il paracetamolo quando utilizzato come antipiretico lo si utilizza al dosaggio di 500 mg anche ogni 4-6 ore. Quando lo si utilizza come antalgico la dose singola è di 1000 mg, ed essa può essere ripetuta anche 3 volte al giorno (con un intervallo tra le diverse somministrazioni non inferiore alle 4 ore) e proseguita secondo indicazioni clinica.
3. La codeina, anche in associazione con il paracetamolo, non deve essere utilizzata nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa del rischio di tossicità da oppiacei in ragione del variabile ed imprevedibile metabolismo della codeina in morfina.
4. La codeina, anche in associazione, non deve essere utilizzata nei ragazzi al di sotto dei 18 anni che manifestano problemi respiratori o sindromi delle apnee notturne
5. La codeina, anche in associazione, per uso antalgico non deve essere utilizzata per più di 3 giorni. Il medico al termine dei 3gg di terapia, se il dolore non migliora, dopo aver rivalutato il quadro clinico e sintomatologico del paziente e considerato il suo trascorso farmacologico, può valutare in rapporto al rischio beneficio di continuare la terapia, al di fuori di quanto riportato in scheda tecnica. Se dopo i 3 giorni il dolore è controllato il medico può, secondo scienza e coscienza, continuare la terapia al di fuori di quanto riportato in scheda tecnica.
6. La Società Italiana di Medicina Generale chiederà formalmente alla Agenzia Italiana del Farmaco di sottoporre a revisione il provvedimento a carico della codeina che ne limita l'utilizzo a 3 giorni secondo quanto disposto ora dalla scheda tecnica.
7. La codeina, anche in associazione, resta controindicata nei pazienti per i quali è noto siano metabolizzatori ultra-rapidi. A questo riguardo, nell'ottica di una popolazione che sta diventando sempre più multi-etnica, è bene ricordare che i metabolizzatori ultrarapidi sono presenti in una percentuale molto più significativa in alcune razza africane, in particolare gli etiopi, per i quali è bene non utilizzare la codeina.

Firenze, 15 Aprile 2014

**Dott. Pierangelo Lora Aprile**  
*Responsabile Nazionale Area Medicina del Dolore e Cure Palliative*  
*Società Italiana di Medicina Generale*