



Master in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2016-2017

SOVRADOSAGGIO E ABUSO DA PARACETAMOLO NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA A LIVELLO MONDIALE: ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI ADR INSERITE IN VIGIBASE

Acetaminophen overdose and abuse in children worldwide: an analysis of ADRs reported in Vigibase

**Valentina Motta, Carla Carnovale¹, Giulia Mosini¹, Marta Gentili¹,
Emilio Clementi¹, Sonia Radice¹**

Progetto di stage svolto presso ¹Unità Operativa di Farmacologia clinica; servizio di Farmacovigilanza; ASST-FBF Sacco, Milano

Keywords

Vigibase
Abuse
Children
Overdose
Acetaminophen

Abstract

Introduction Paracetamol is a drug widely used, due to its analgesic and antipyretic properties. In line with its favourable benefit-risk profile, it is found in many Over The Counter and prescription products. Nonetheless, unintentional and intentional overdoses are frequent, that can result in acute liver failure. The aim of this retrospective study was to highlight the phenomenon of paracetamol-associated overdoses in Vigibase reporting countries and to define the impact and the demographic and clinical characteristics in the real world setting of paediatric population.

Methods Data were extracted from Vigibase from 2007 to 2017. We collected reports of paediatric patients in which paracetamol was suspected drug and with the reaction included drug abuse, dependence, and withdrawal.

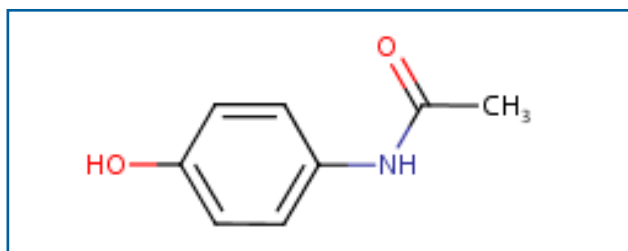
Results For the ten countries mainly involved in the reporting of paracetamol abuse, data on patient characteristics (age, gender), reactions, seriousness, outcome, and indications were evaluated in relation to paracetamol overdose, accidental overdose and intentional overdose, in order to have an overview of the world situation.

Conclusion In order to face the problem of paracetamol overdose, the most powerful weapon in our arsenal is to increase knowledge of possible consequences caused by improper use of this drug. This should be made at all population levels, not only for the health care professionals, in order to increase the awareness on appropriate drugs use.

Introduzione

Fin dalla sua introduzione in ambito clinico nel 1950, il paracetamolo (conosciuto anche come acetaminofene o APAP, dal suo nome chimico acetil-para-amminofenolo, **Figura 1**) è divenuto uno degli antipiretici e analgesici più utilizzati a livello mondiale

Figura 1
Paracetamolo
(struttura
chimica).



Questo principio attivo si trova in molti prodotti *Over The Counter* (OTC) e da prescrizione, e viene ampiamente usato anche nella popolazione pediatrica, poiché presenta un profilo beneficio-rischio favorevole. Se somministrato in dosi terapeutiche, il paracetamolo ha infatti poca tossicità e pochissimi effetti avversi; ciononostante massive *overdose* (vedi **box**) possono causare necrosi epatica fatale e non fatale [1].

Box Definizioni EMA (riportate nelle GVP Modulo VI).

Overdose: si intende la somministrazione di una quantità di medicinale, data singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto.

Off-label use: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente per finalità mediche non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto.

Misuse: si riferisce a situazioni in cui il medicinale è usato intenzionalmente ed in modo inappropriato non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto.

Abuse: si riferisce ad un intenzionale uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici.

A causa del suo diffuso utilizzo e della sua tossicità sottostimata, il paracetamolo è responsabile, più di ogni altro farmaco, di molte *overdose* e numerosi decessi negli Stati Uniti (USA) [2, 3]. Inoltre la tossicità acuta da paracetamolo ha superato l'epatite virale come causa più comune di insufficienza epatica acuta [4]. In USA, il tentato suicidio è responsabile di oltre i 2/3 delle insufficienze epatiche correlate all'uso di paracetamolo, mentre le *overdose* accidentali rendono conto soltanto di 1/3 dei casi [5]. Il problema delle *overdose* da paracetamolo è diventato sempre più comune anche in altri Paesi come Scozia [6], Danimarca [7, 8], Regno Unito [9], Francia, Italia, Irlanda, Olanda [10], Australia [11], Nigeria [12], Canada [13], arrivando a rappresentare un problema sanitario a livello mondiale.

La frequenza di avvelenamenti da paracetamolo rimane costantemente a livelli elevati anche nella popolazione pediatrica [14, 15]. Nonostante questo farmaco sia notevolmente sicuro nei bambini, si possono riscontrare effetti avversi gravi quando usato in modo inappropriato. Ingestioni non intenzionali sono più comuni tra i bambini, soprattutto di età inferiore ai 6 anni; sebbene la grande maggioranza delle *overdose* non intenzionali riguardi l'ingestione di dosi modeste e venga spesso risolta senza ricorrere a un pronto soccorso, sono stati riscontrati diversi casi di situazioni critiche [16-19]. L'ingestione intenzionale di elevate quantità di paracetamolo è invece più frequente tra i bambini più grandi e gli adolescenti, fasce di età in cui il paracetamolo è il farmaco più utilizzato a scopi suicidari [20, 21]. In anni recenti si è potuto osservare un costante aumento nella frequenza di avvelenamenti da paracetamolo, specialmente intenzionali, tra gli adolescenti e i giovani adulti. Il tentato suicidio rimane un preoccupante problema mondiale di natura sociale e psicologica, anche a causa delle sue importanti implicazioni in termini di sanità pubblica e costi sanitari [6, 22]. In Europa il suicidio è la seconda causa di morte tra gli adolescenti. Il facile accesso al farmaco dispensato senza ricetta (OTC) e la confidenza con il suo uso contribuiscono all'alta incidenza di *overdose* nella popolazione pediatrica [23]. Esistono inoltre evidenze che per tentare un suicidio spesso si ricorre a farmaci disponibili negli armadietti di casa o acquistabili facilmente e senza limiti di quantità, come gli OTC [24]. L'età è risaputo essere un importante fattore di

rischio per l'insorgenza di danni epatici successivi all'avvelenamento da paracetamolo [25]. Bambini in tenera età sono meno esposti alla tossicità acuta da paracetamolo, grazie a differenze nel metabolismo dei farmaci associate all'età [26]. Siccome spesso l'ingestione accidentale può essere gestita senza fare riferimento a un pronto soccorso e non esistono precedenti studi che hanno esplorato il problema nell'età pediatrica a livello mondiale, questo fenomeno potrebbe essere sottostimato.

In linea con queste importanti implicazioni di sanità pubblica abbiamo investigato il problema, basandoci sui dati relativi alla sorveglianza *post-marketing*, che consente di avere una panoramica degli eventi avversi generati dall'utilizzo del paracetamolo nella quotidiana pratica clinica. Il database delle segnalazioni di reazioni avverse dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) VigiBase permette la rapida identificazione di potenziali problemi di sicurezza relativa all'utilizzo dei farmaci in ambito pubblico, portando all'identificazione di possibili fattori di rischio per particolari tipi di reazioni avverse e alla rapida introduzione di nuove raccomandazioni per farmaci esistenti ed eventi avversi rari. Gli obiettivi di questo studio retrospettivo erano di identificare le segnalazioni di abuso e *overdose* (accidentale e intenzionale) da paracetamolo, di definirne l'impatto e le caratteristiche cliniche e demografiche, facendo un paragone tra gli esiti relativi alle *overdose* non intenzionali e quelle intenzionali, osservate nella comune pratica clinica pediatrica.

Metodi

Fonte dei dati

Abbiamo analizzato le segnalazioni di sospette ADR in VigiBase, il database dei *global Individual Case Safety Report* (ICSR) dell'OMS, attivo dal 1968. VigiBase è il più grande e completo database di farmacovigilanza, gestito da *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) in Svezia [27, 28]; esso contiene ICSR provenienti da 110 paesi afferenti ai 5 continenti. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) sono inviate a UMC dai centri nazionali che partecipano al programma dell'OMS per il monitoraggio internazionale dei farmaci (PIDM). I dati originano da molte fonti, ad esempio operatori sanitari, aziende farmaceutiche e pazienti, e prima della sottomissione e registrazione in VigiBase vengono valutati da *National Prescribing Centres* (NPC) opportuni. Oltre 15 milioni di ICSR sono attualmente registrati in VigiBase e circa 1 milione di nuove segnalazioni vengono aggiunte ogni anno. Ciascuna segnalazione generalmente contiene informazioni circa la qualifica del segnalatore, il paziente (età, sesso), le ADR in oggetto, la gravità, l'esito, le esposizioni ai farmaci con le rispettive date di assunzione, i dosaggi e le indicazioni terapeutiche. I dati riguardanti le sospette ADR sono codificati nei rispettivi *Preferred Term* (PT) e *System Organ Class* (SOC) utilizzando la terminologia stabilita dal *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs* (MedDRA) per le ADR. [29]. I farmaci sono codificati in accordo al *WHO Drug Dictionary Enhanced* e categorizzati utilizzando la classificazione *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) [30]. A causa dei molti modi disponibili per l'inserimento dei dati e alla possibile molteplice segnalazione all'OMS per conto dei centri nazionali, la rimozione dei duplicati da parte di UMC è un importante processo per il mantenimento della qualità. L'individuazione dei duplicati in VigiBase non è limitata al semplice controllo degli identificatori del caso e all'ispezione manuale di determinate serie di casi, ma include anche l'uso di specifici algoritmi statistici.

Estrazione dei dati

Abbiamo estratto le segnalazioni riguardanti pazienti pediatrici (<18 anni) a cui fosse stato somministrato almeno un farmaco appartenente alla classe anatomico-terapeutica N (ATC-N) relativa al sistema nervoso (N01 Anestetici, N02 Analgesici, N03 Antiepilettici, N04 farmaci Anti-Parkinson, N05 Psicolettici, N06 Psicoanestetici e N07 Altri Farmaci per il sistema nervoso) tra l'anno 2007 e il 2017.

In una seconda fase, abbiamo estratto le schede di segnalazione nelle quali il paracetamolo veniva indicato come farmaco sospetto o interagente nella comparsa delle ADR collegate all'abuso del farmaco. Con l'obiettivo di aumentare la sensibilità della strategia di ricerca, è stata utilizzata la *Standardised MedDRA Query* (SMQ) per *Drug abuse, dependence and withdrawal* (SMQ generica), che ha permesso di implementare la specificità dei casi selezionati.

Criteri di inclusione

Drug abuse/dependence:

- segnalazioni contenenti termini specifici, quali “*abuse*”, “*intentional misuse*”, “*illicit drug*” o “*dependence*”;
- segnalazioni che citavano espressioni generiche associabili ad abuso (ad es. “*increased tolerance*” o “*overdose*” o “*drug level increased*” o “*drug toxicity*”);
- segnalazioni che riportavano termini riguardanti eventi neonatali.

Withdrawal:

- segnalazioni che includevano i termini “*withdrawal*” o “*rebound*”;
- segnalazioni circa eventi neonatali.

Criteri di esclusione

Drug abuse/dependence:

- segnalazioni riguardanti sintomi aspecifici derivanti da abuso o intossicazione da farmaco;
- segnalazioni contenenti termini correlati ad abuso di alcol;
- segnalazioni che riportavano *medication error*/espressioni che potevano essere ricondotte a errata somministrazione (ad eccezione dei casi in cui veniva riportato un inappropriato uso della terapia corretta, come un errato sito di somministrazione o errata via di assorbimento, dato che poteva significare abuso di farmaco).

Withdrawal:

- segnalazioni che riportavano sintomi aspecifici collegati alla sospensione del farmaco;
- segnalazioni contenenti termini correlati ad abuso di alcol;
- segnalazioni correlate a “*withdrawal*” che non corrispondevano alla definizione della SMQ utilizzata, ad es. farmaci che non erano né psicoattivi né utilizzati abitualmente.

Analisi dei dati

Per ogni segnalazione di reazione avversa che soddisfaceva i criteri di inclusione, sono state recuperate le seguenti informazioni: codice identificativo del report, età, sesso, ADR, esito della ADR, indicazione terapeutica del paracetamolo e degli altri farmaci co-sospetti, gravità e relativo criterio di gravità, qualifica del segnalatore, valore di completezza (*Completeness Score*) e Paese originario della segnalazione.

Per quanto riguarda il valore di completezza, l'UMC ha sviluppato *VigiGrade*, uno strumento che permette di valutare l'ammontare delle informazioni cliniche rilevanti in un formato standardizzato, senza considerare il nesso di causalità tra il farmaco e l'evento avverso. Il valore di completezza *VigiGrade* va da 1 per report contenenti informazioni relative al tempo di insorgenza, età, sesso, indicazione d'uso, esito, tipo di report, dose, Paese, segnalatore e commenti. Per ogni campo mancante viene detratta una “penalità”, in rapporto alla rilevanza clinica [31].

Le ADR sono state classificate come “gravi” o “non gravi” in accordo alla *Critical Term List* redatta dall'OMS [32]. Le schede di segnalazione delle ADR sono state suddivise in quattro gruppi di età definiti nelle linee guida *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) riguardanti l'investigazione clinica dei prodotti medicinali utilizzati nell'età pediatrica: neonati (<27 giorni); neonati e bambini piccoli (da 1 mese a 2 anni); bambini (da 2 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 18 anni) [14].

Il numero dei decessi totali è stato ottenuto considerando il criterio di gravità (*seriousness criteria*, SC) in associazione all'esito.

I report sono stati successivamente deduplicati.

I dati sono stati analizzati considerando il numero di report per ogni anno, le caratteristiche demografiche dei pazienti, la classificazione dei PT, la gravità e i criteri di gravità (morte, pericolo di vita, disabilità, ospedalizzazione, anomalie congenite, altro), indicazione d'uso per il farmaco sospetto (paracetamolo), segnalatore, valore di completezza e Paese della segnalazione.

Limiti e punti di forza

Non possiamo escludere il problema della sotto-segnalazione, un limite intrinseco ben noto che caratterizza i sistemi di segnalazione spontanea [33]. La mancanza del denominatore, ovvero i dati di esposizione al farmaco nella popolazione pediatrica nel periodo oggetto di studio è un altro limite importante che non consente di quantificare o stimare il rischio di incidenza dell'evento avverso studiato. Altre considerazioni importanti legate ai possibili limiti delle analisi riguardano l'assenza dell'informazione sul dosaggio di paracetamolo assunto, che non ha permesso di valutare la correlazione dose-gravità delle ADR, e la qualità e attendibilità delle diagnosi cliniche riportate nelle schede di segnalazione.

I punti di forza di questo studio sono rappresentati dall'ampio campione su scala mondiale e dalla natura spontanea delle segnalazioni di reazioni avverse che offre una panoramica del profilo di sicurezza dei farmaci in molteplici *setting* di pratica clinica non standardizzati, fonte preziosa di *real word data* (come avviene invece nell'ambito dei trial clinici randomizzati).

Risultati

Durante il periodo dello studio preso in esame (2007-2017), sono state inserite in *VigiBase* 11.202.886 segnalazioni di sospette ADR e/o vaccino. Di queste, 904.681 (8%) riguardavano la popolazione pediatrica (0-18 anni); 114.023 (12,6%) coinvolgevano farmaci appartenenti all'ATC N come sospetti nell'insorgenza delle ADR; 8682 (7,6%) erano correlate all'SMQ di *drug abuse, dependence and withdrawal*; infine 1212 (14%) presentavano il paracetamolo come farmaco sospetto e sono state incluse nella nostra analisi (**Figura 2**). La **Tabella 1** elenca i Paesi (39) coinvolti nelle segnalazioni, oggetto del nostro studio.

Figura 2 Diagramma di flusso relativo all'estrapolazione dei dati in Vigibase 2007-2017.

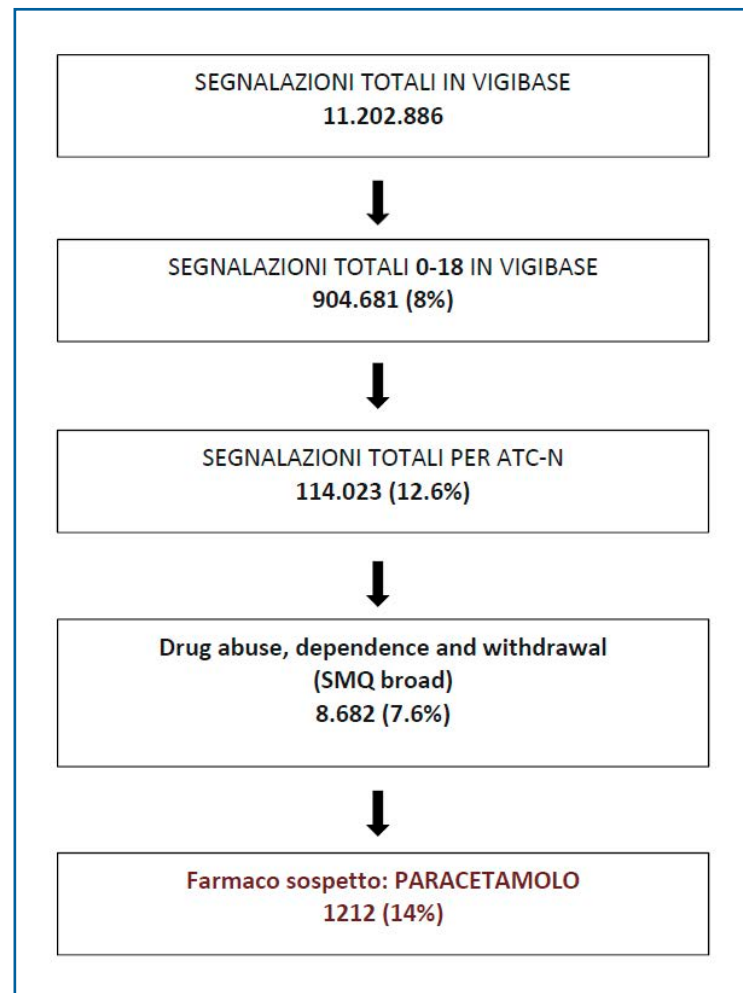


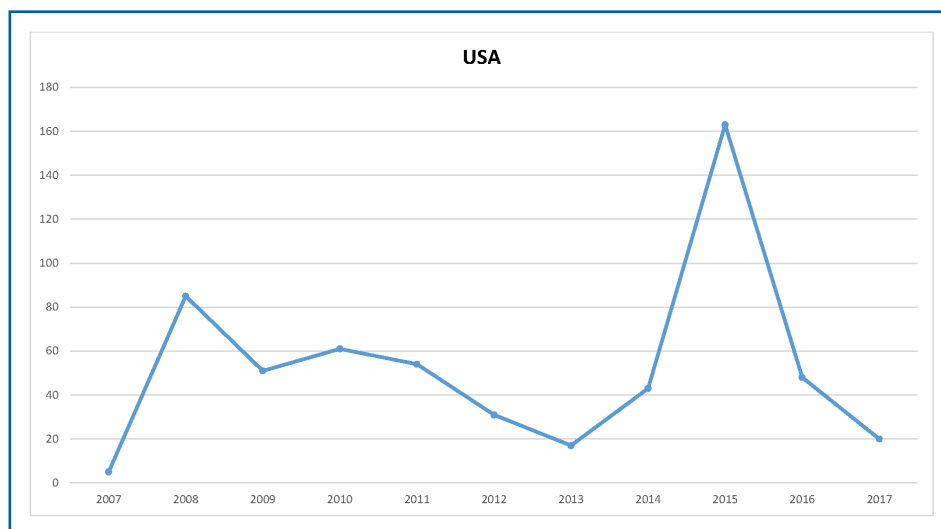
Tabella 1 Numero delle segnalazioni di abuso di paracetamolo in età pediatrica.

PAESE	SEGNALAZIONI 0-18 ATC N; SMQ QUERY Drug Abuse	PARACETAMOLO FARMACO SOSPETTO	%
USA	4885	578	12
FRANCIA	829	151	18
UK	404	116	29
GERMANIA	803	56	7
CANADA	348	59	17
AUSTRALIA	166	50	30
ITALIA	209	44	21
COREA DEL SUD	53	27	50
SVEZIA	41	28	68
CROAZIA	77	12	16
IRLANDA	24	8	33
OLANDA	31	9	29
DANIMARCA	26	8	30
SVIZZERA	43	7	16
GIAPPONE	68	4	6
SPAGNA	40	7	18
BELGIO	19	5	26
TURCHIA	29	5	17
GRECIA	6	5	83
AUSTRIA	23	3	13
FINLANDIA	9	3	33
PORTOGALLO	9	2	22
MAROCCO	5	2	40
REP. CECA	6	3	50
UNGHERIA	3	3	100
TAILANDIA	3	3	100
ROMANIA	6	2	33
BULGARIA	2	2	100
NORVEGIA	3	1	33
MALESIA	4	1	25
ARABIA SAUDITA	7	1	14
SUD AFRICA	11	2	18
NUOVA ZELANDA	2	1	50
ERITREA	1	1	100
INDIA	1	1	100
MESSICO	1	1	100
POLONIA	1	1	100
RUSSIA	1	1	100
SLOVENIA	1	1	100

Stati Uniti d'America

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 4.885 segnalazioni provenienti dagli USA per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 578 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR. La **Figura 3** illustra l'andamento annuale delle segnalazioni in studio relativamente agli USA.

Figura 3 Andamento delle segnalazioni di interesse in USA nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 94 sono stati registrati come *overdose* accidentali (termine di livello PT: “*accidental overdose*”) e 133 come *overdose* intenzionali (livello PT: “*intentional overdose*” e “*intentional self-injury*”).

Delle 578 segnalazioni, la quasi totalità (547/578) riportava il criterio di *seriousness*: decesso del paziente in 139 (25%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione e pericolo di vita in 41 (8%) report, pericolo di vita in 4 (1%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione in 204 (37%) report e altri eventi in 159 (29%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (330 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 195 soggetti e in 53 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 556 ICSR: medici (121), farmacisti (53), altri operatori sanitari (171), pazienti/cittadini (136) e avvocati (1). L’indicazione che ha determinato l’utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi erano piressia, tentato suicidio, esposizione accidentale al prodotto. Dei 531 report che riportavano l’esito, esso era “sconosciuto” in 254 casi, “risolto” in 148 casi, “decesso” in 116 casi e “non risolto” in 11 casi. Dei 139 decessi complessivi, 14 sono stati causati da *overdose* intenzionale e 3 da *overdose* accidentale.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 94 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 4 casi riguardavano neonati, 29 bambini molto piccoli, 51 bambini e 10 adolescenti. Il sesso femminile (N=26) risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile (N=21). Dei casi totali, 88 sono stati classificati come *Serious* e 6 come *Non serious*. La gravità correlata all’*overdose* accidentale è stata classificata come “altro” in 34 (67%) casi, come “ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione” in 11 (22%) e come “pericolo di vita/ospedalizzazione o prolungamento dell’ospedalizzazione” in 1 (2%). In 5 (10%) casi non è stato riportato l’intervento richiesto per il trattamento delle ADR. In relazione all’esito, sono stati registrati 3 decessi (di cui 2 tra gli adolescenti), 38 recuperi, 2 eventi non risolti, 35 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto e 11 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR (PT) maggiormente collegate all’*overdose* accidentale sono state: esposizione accidentale al prodotto, epatotossicità, vomito, diarrea e somministrazione della forma scorretta di dosaggio. Le ADR correlate a morte per *overdose* accidentale sono state edema cerebrale, abuso di farmaco, insufficienza epatica, edema polmonare, disturbi nell’uso della sostanza, tossicità a vari agenti.

La media del valore di completezza è risultata 0,36 (range 0,17-0,81).

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 133 casi di overdose intenzionale, 127 (95%) hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 94 soggetti erano di sesso femminile, 29 maschile e 4 di sesso sconosciuto. Le restanti segnalazioni (N=6) riguardavano 2 neonati e 4 bambine.

Sul totale, 130 segnalazioni sono state classificate come *Serious*, 2 come *Non serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 63 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 36 l'evento è stato classificato come "altro", in 14 casi è stato registrato un decesso, in 11 casi è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita" e in 2 casi "pericolo di vita".

Delle 127 segnalazioni riguardanti adolescenti, 73 hanno avuto esito sconosciuto e 33 non riportavano un esito; in 14 casi i soggetti hanno recuperato, 1 ha recuperato con conseguenze, 2 non si sono ristabiliti e 10 sono deceduti.

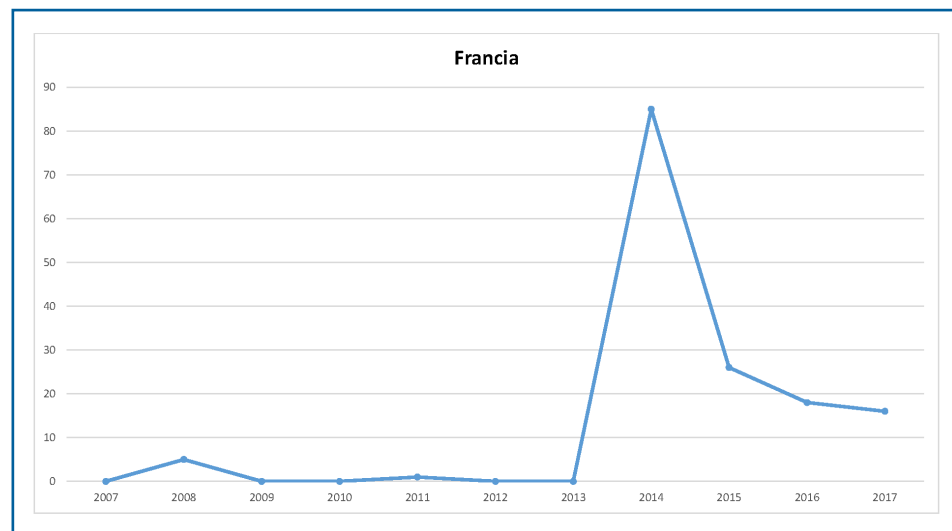
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio o suicidio portato a compimento, vomito, alterazioni dello stato mentale ed epatotossicità. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state: suicidio portato a compimento, insufficienza epatica, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, arresto cardio-respiratorio, sindrome cerebellare, infarto cerebrale, coma epatico, controindicazione al trattamento, disturbi della coordinazione, demielinizzazione, deterioramento generale dello stato di salute, encefalopatia epatica, autolesionismo intenzionale, nistagmo, tempo di protrombina prolungato, insufficienza renale, atrofia tubulare renale, tossicità a vari agenti, non responsività agli stimoli.

La media del valore di completezza è 0,33 (range 0,13-0,81).

Francia

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 829 segnalazioni provenienti dalla Francia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 151 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 4**).

Figura 4 Andamento delle segnalazioni di interesse in Francia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 29 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 7 come *overdose* intenzionali.

Delle 151 segnalazioni, l'81% è stata classificata come *Serious* (123/151), in base ai seguenti criteri: ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 4 (3%) report, pericolo di vita in 2 (2%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 101 (81%) report e altri eventi in 15 (12%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (99 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 51 soggetti e in 1 caso il sesso era sconosciuto.

La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 150 ICSR: medici (105), farmacisti (26), altri operatori sanitari (7) e pazienti/cittadini (12).

L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi erano tentato suicidio o avvelenamento deliberato. Dei 150 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 5 casi, "risolto" in 143 casi e "non risolto" in 2 casi. In Francia non sono state osservate morti dovute ad abuso di paracetamolo.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 29 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 8 casi riguardavano neonati, 7 bambini molto piccoli, 6 bambini e 8 adolescenti. Il sesso femminile (N=15) risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile (N=14).

Dei casi totali, 18 sono stati classificati come *Serious* e 10 come *Non serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 6 (21%) casi e come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 12 (41%).

In 9 (31%) casi non è stato riportato l'intervento richiesto per il trattamento delle ADR. In relazione all'esito, sono stati registrati 26 recuperi; 1 caso è stato archiviato come esito sconosciuto e 2 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state: esposizione accidentale al prodotto, epatotossicità, vomito, diarrea e somministrazione della forma scorretta di dosaggio. Le ADR correlate a morte per *overdose* accidentale sono state *medication error*, somministrazione della dose errata, nessun evento avverso e vomito. La media del valore di completezza è risultata 0,67 (range 0,28-1,00).

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 7 casi di *overdose* intenzionale, 6 (95%) hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, tutti i soggetti erano di sesso femminile. La restante segnalazione riguardava 1 neonato.

Tutte le segnalazioni sono state classificate come *Serious*. In 5 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 1 caso è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita" e in 1 caso "pericolo di vita". Delle 7 segnalazioni, in 6 casi i soggetti hanno recuperato, 1 non si è ristabilito.

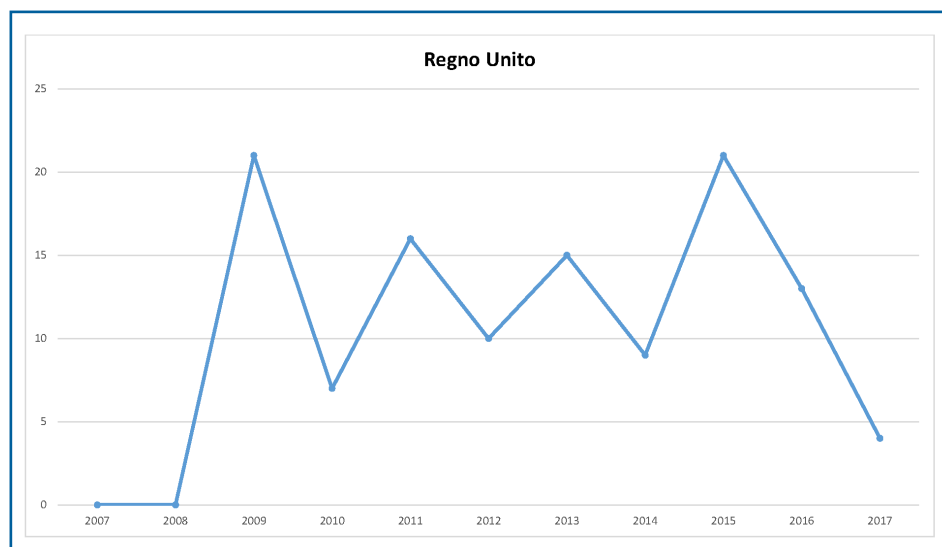
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose* sono correlate a problemi epatici.

La media del valore di completezza è 0,76 (range 0,60-1,00).

Regno Unito

Nel periodo esaminato erano presenti in VigiBase 404 segnalazioni provenienti dal Regno Unito per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 116 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 5**).

Figura 5 Andamento delle segnalazioni di interesse nel Regno Unito nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 20 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 21 come *overdose* intenzionali.

Delle 116 segnalazioni, il 91% è stata classificata come *Serious* (106/116), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 12 (19%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 6 (5%) report, pericolo di vita in 1 (1%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 67 (59%) report e altri eventi in 17 (15%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (76 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 25 soggetti e in 15 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 114 ICSR: medici (35), farmacisti (8), altri operatori sanitari (43) e pazienti/cittadini (11). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta. Dei 115 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 38 casi, "risolto" in 55 casi, "decesso" in 20 casi e "non risolto" in 2 casi. Le morti totali sono state 23, di cui 2 correlate all'*overdose* intenzionale e 2 causate da *overdose* accidentale.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 20 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 1 caso riguardava un neonato, 5 bambini molto piccoli, 11 bambini e 3 adolescenti. Il sesso femminile risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello maschile.

Dei casi totali, 18 sono stati classificati come *Serious* e 2 avevano gravità sconosciuta. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 1 (5%) caso, come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 16 (80%), come "decesso" in 2 (10%) casi e come "pericolo di vita con sequele" in 1 caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 2 decessi tra gli adolescenti, 14 recuperi e 4 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state vomito e problemi legati al confezionamento. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state epatotossicità, vomito, stato confusionale, dolore addominale superiore, malessere. La media del valore di completezza è risultata 0,50 (range 0,20-1,00).

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 21 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 19 soggetti erano di sesso femminile, 1 maschile e 1 di sesso sconosciuto.

Sul totale, 19 segnalazioni sono state classificate come *Serious*, 1 come *Non serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 12 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 3 l'evento è stato classificato come "altro", in 2 casi è stato registrato un decesso e in 3 casi è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita".

Delle 21 segnalazioni, 10 hanno avuto esito sconosciuto, in 10 casi i soggetti hanno recuperato e 1 è deceduto.

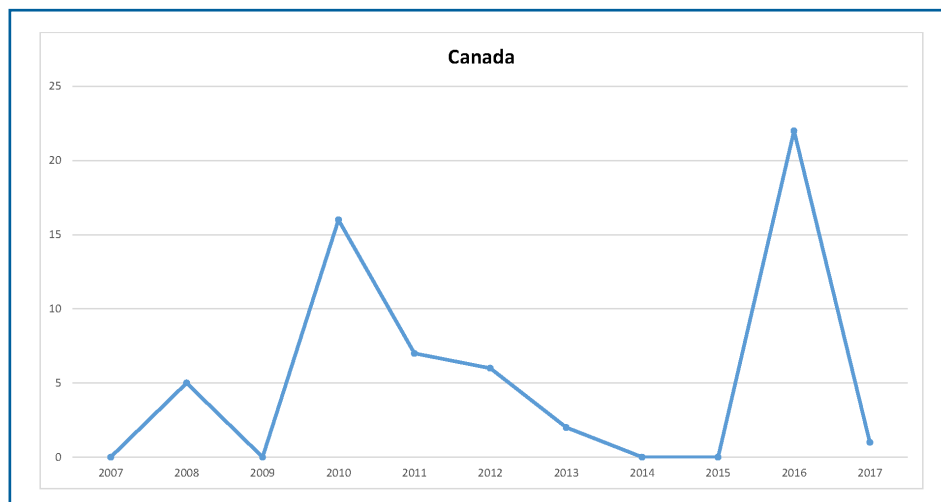
Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state l'ideazione o il tentato suicidio, vomito e ipokaliemia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state: insufficienza epatica, ideazione suicidaria, depressione, suicidio completato, animo depresso, scarsa qualità del sonno, ideazioni autolesive.

La media del valore di completezza è 0,36 (range 0,15-0,75).

Canada

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 348 segnalazioni provenienti dal Canada per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 59 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 6**).

Figura 6 Andamento delle segnalazioni di interesse in Canada nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 26 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 10 come *overdose* intenzionali.

Delle 59 segnalazioni, l'81% è stata classificata come *Serious* (48/59), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 4 (11%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 2 (5%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 14 (39%) report e altri eventi in 8 (22%) report. Il sesso maschile era quello maggiormente rappresentato (32 segnalazioni). Il sesso femminile riguardava 23 soggetti e in 4 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti gli ICSR: medici (3), farmacisti (1), altri operatori sanitari (17) e pazienti/cittadini (17). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta; tra quelle indicate vi era l'esposizione accidentale al prodotto. Dei 54 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 46 casi, "risolto" in 6 casi, "decesso" in 1 caso (viene indicato che la reazione al prodotto può aver contribuito) e "non risolto" in 1 caso. Dei 5 decessi complessivi, 0 sono stati causati da *overdose* intenzionale e 1 da *overdose* accidentale.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 26 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 2 casi riguardavano neonati, 3 bambini molto piccoli, 20 bambini e 1 era un adolescente. Il sesso maschile risultava lievemente più rappresentato rispetto a quello femminile.

Dei casi totali, 17 sono stati classificati come *Serious* e 1 come *Non serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 1 (4%) caso, come "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 1 (4%) caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 1 decesso, 4 recuperi, 1 evento non risolto, 17 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto e 3 non hanno riportato alcun esito.

Le ADR maggiormente collegate al decesso per *overdose* accidentale sono state arresto respiratorio, *medication error*, edema cerebrale e attacco epilettico.

La media del valore di completezza è risultata 0,39 (range 0,20-0,63).

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 10 casi di *overdose* intenzionale, tutti hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 4 soggetti erano di sesso femminile, 4 maschile e 2 di sesso sconosciuto.

Sul totale, 9 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 2 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 3 l'evento è stato classificato come "altro" e in 1 caso "pericolo di vita con sequele".

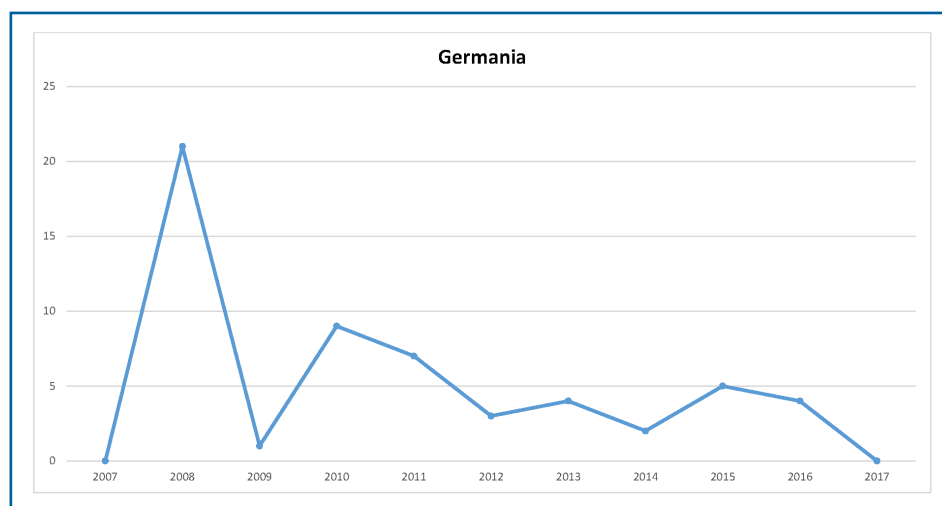
Delle 10 segnalazioni, 6 hanno avuto esito sconosciuto e 3 non riportavano un esito; in 1 caso il soggetto ha recuperato.

Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio e sonnolenza. La media del valore di completezza è 0,30 (range 0,14-0,72).

Germania

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 803 segnalazioni provenienti dalla Germania per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste 56 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 7**).

Figura 7 Andamento delle segnalazioni di interesse in Germania nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 6 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 23 come *overdose* intenzionali.

Delle 56 segnalazioni, il 95% è stata classificata come *Serious* (53/56), in base ai seguenti criteri: decesso del paziente in 4 (7%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita in 1 (2%) report, pericolo di vita in 1 (2%) report, ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 23 (42%) report e altri eventi in 25 (46%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (47 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 9 soggetti. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in 55 ICSR: medici (41), farmacisti (2), altri operatori sanitari (8) e pazienti/cittadini (1). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta. Dei 54 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 28 casi, "risolto" in 22 casi, "decesso" in 3 casi e "non risolto" in 1 caso. Le morti totali sono state 4, di cui 2 correlate all'*overdose* intenzionale e 1 causate da *overdose* accidentale.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 6 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 5 casi riguardavano bambini e 1 un adolescente. Il sesso maschile risulta egualmente rappresentato rispetto a quello femminile nel sistema di segnalazione della Germania, per questo tipo di *overdose*. Dei casi totali, tutti sono stati classificati come *Serious*. La gravità correlata all'*overdose* accidentale è stata classificata come "altro" in 3 (50%) casi, "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione" in 2 (33%) e "decesso" in 1 caso.

In relazione all'esito, sono stati registrati 3 recuperi e 3 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto.

Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state vomito, tossicità a vari agenti e errore nella somministrazione del farmaco. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state tossicità a vari agenti, vomito, inalazione, errore nella somministrazione del farmaco ed edema cerebrale.

La media del valore di completezza è risultata 0,40 (range 0,25-0,46).

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 23 casi di *overdose* intenzionale, 22 hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 20 soggetti erano di sesso femminile e 2 maschile. La restante segnalazione riguardava 1 bambina.

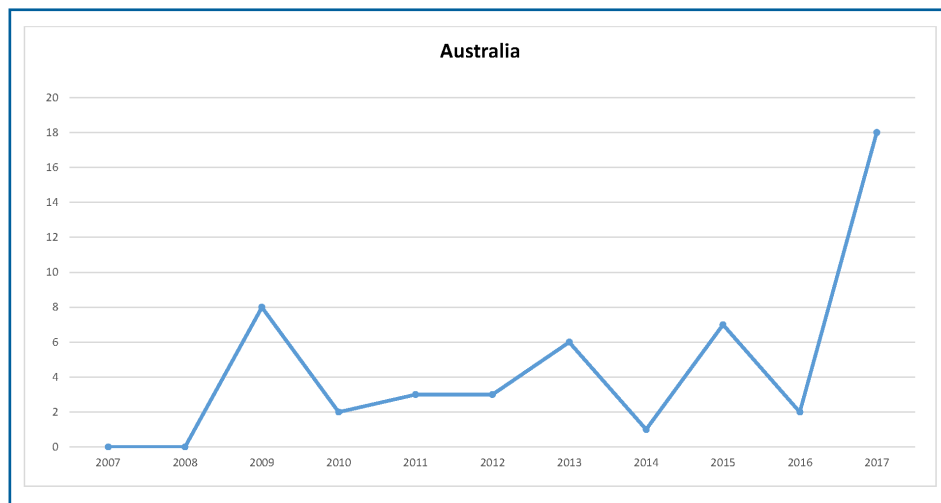
Sul totale, 22 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 di gravità sconosciuta. In 10 casi l'*overdose* ha causato/prolungato l'ospedalizzazione, in 9 l'evento è stato classificato come "altro", in 2 casi è stato registrato un decesso e in 1 caso è stato riportato "ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione e pericolo di vita". Delle 22 segnalazioni riguardanti gli adolescenti, 10 hanno avuto esito sconosciuto, in 7 casi i soggetti hanno recuperato, 1 caso non ha recuperato e 2 sono deceduti.

Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state tentato suicidio, vomito, sonnolenza, vertigini e tachicardia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state sindrome da disfunzione multiorgano, acidosi lattica, attacco epilettico, suicidio completato, ideazione suicidaria, tossicità a vari agenti, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, iperkaliemia, coma, insufficienza respiratoria, agitazione, ipotermia, disordini cardiovascolari, insufficienza renale, rabdomiolisi, insufficienza cardiaca, coagulopatia, emolisi, aritmia ventricolare, sindrome di Crush, coagulazione intravascolare diffusa. La media del valore di completezza è 0,50 (range 0,22-0,90).

Australia

Nel periodo esaminato erano presenti in Vigibase 166 segnalazioni provenienti dall'Australia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 50 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 8**).

Figura 8 Andamento delle segnalazioni di interesse in Australia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 12 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 3 come *overdose* intenzionali.

Delle 50 segnalazioni, 42 sono state classificate in termini di gravità sconosciuta, le restanti 8 non riportavano un indice di gravità e nessuno dei 50 report presentava un *Seriousness Criteria*.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (23 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 12 soggetti e in 15 casi il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti i 50 ICSR e sono prevalentemente medici (2) o indicati come "altro" (44). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta, oltre a piressia e faringite acuta. L'esito, sempre riportato, era "sconosciuto" in 24 casi, "risolto" in 22 casi e "decesso" in 4 casi. Le morti totali sono state 4, di cui 0 correlate all'*overdose* intenzionale e 3 causate da *overdose* accidentale.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 12 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 2 riguardavano bambini molto piccoli e 10 bambini. Il sesso femminile risultava in 3 segnalazioni; in 9 il sesso era sconosciuto. In termini di gravità, 4 segnalazioni sono risultate sconosciute e 8 non menzionavano questo aspetto. Non è stato segnalato alcun *Seriousness Criteria*. In relazione all'esito, sono stati registrati 3 decessi, 7 recuperi e 2 casi sono stati archiviati come esito sconosciuto. Le ADR maggiormente collegate all'*overdose* accidentale sono state epatotossicità e morte. Le ADR legate alla morte per *overdose* accidentale sono state insufficienza epatica acuta, encefalopatia epatica, necrosi epatica. La media del valore di completezza è risultata 0,28 (range 0,14-0,73).

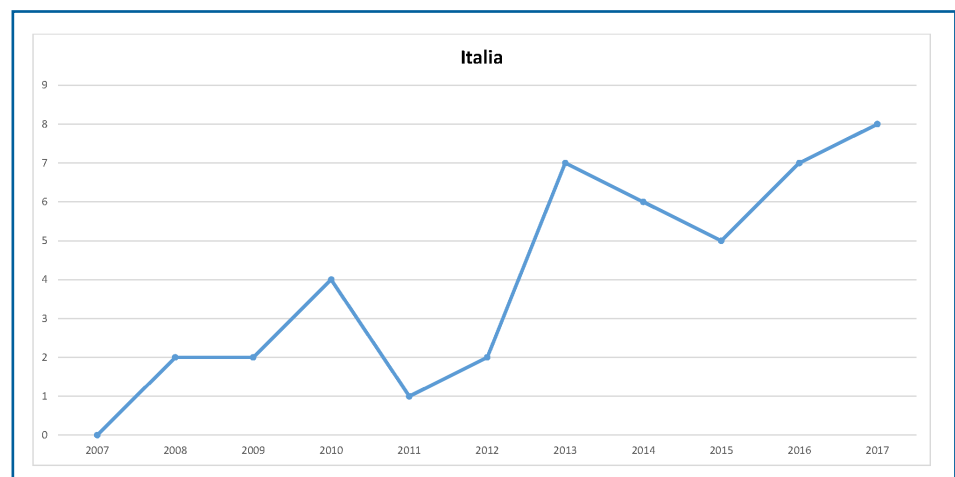
OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 3 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d'età, 1 soggetto era di sesso femminile e 2 di sesso maschile. In relazione alla gravità, tutte le segnalazioni sono state classificate come *unknown*. In tutti i casi il soggetto è migliorato. Le ADR più frequentemente riscontrate in questo tipo di *overdose*, considerando tutti gli esiti riportati, sono state l'ideazione o il tentato suicidio, vomito e ipokaliemia. Le ADR collegate alla morte per *overdose* intenzionale sono state tentato suicidio, perdita di coscienza e tossicità a vari agenti. La media del valore di completezza è 0,36 (range 0,28-0,51).

Italia

Nel periodo esaminato erano presenti in VigiBase 209 segnalazioni provenienti dall'Italia per il gruppo di età preso in considerazione per l'analisi, per l'ATC N con SMQ relativa all'abuso di farmaco; tra queste, 44 segnalazioni riportavano paracetamolo come farmaco sospetto nell'insorgenza delle ADR (**Figura 9**).

Figura 9 Andamento delle segnalazioni di interesse in Italia nel periodo 2007-2017.



Dei report complessivi, 4 sono stati registrati come *overdose* accidentali e 8 come *overdose* intenzionali.

Delle 44 segnalazioni, il 93% è stata classificata come *Serious* (41/44), in base ai seguenti criteri: ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione in 35 (85%) report, pericolo di vita in 4 (10%) report, e altri eventi in 2 (5%) report.

Il sesso femminile era quello maggiormente rappresentato (27 segnalazioni). Il sesso maschile riguardava 16 soggetti e in 1 caso il sesso era sconosciuto. La qualifica dei segnalatori è stata specificata in tutti i 44 ICSR: medici (34), farmacisti (1), altri operatori sanitari (1) e pazienti/cittadini (5). L'indicazione che ha determinato l'utilizzo di paracetamolo era in molti casi sconosciuta, oltre a febbre, abuso di farmaci e tentato suicidio. Dei 43 report che riportavano l'esito, esso era "sconosciuto" in 6 casi e "risolto" in 37 casi. In Italia non sono state osservate morti per abuso di paracetamolo.

OVERDOSE ACCIDENTALE

Su un totale di 4 segnalazioni registrate come *overdose* accidentale, 3 casi riguardavano bambini molto piccoli e 1 caso un bambino. Nei casi riportati per questo tipo di *overdose*, 3 erano di sesso maschile e 1 femminile. In termini di gravità, tutti i casi erano seri, con riportato il criterio “ospedalizzazione/prolungamento dell’ospedalizzazione”. In relazione all’esito, sono stati registrati 4 recuperi. Le ADR maggiormente collegate all’*overdose* accidentale sono state un incremento nei livelli di transaminasi e un incremento nei livelli sanguigni di creatina fosfochinasi. La media del valore di completezza è risultata 1.

OVERDOSE INTENZIONALE

Su un totale di 8 casi di *overdose* intenzionale, tutte hanno coinvolto adolescenti. In questo intervallo d’età, 7 soggetti erano di sesso femminile e 1 maschile. Sul totale, 7 segnalazioni sono state classificate come *Serious* e 1 come *Non serious*. In 7 casi, l’*overdose* ha causato/prolungato l’ospedalizzazione. Le ADR collegate a questo tipo di *overdose* sono state disturbi nell’utilizzo di farmaci, nausea e dolore addominale superiore. La media del valore di completezza è 0,90 (range 0,70-1,00).

Discussione

Il paracetamolo è considerato un farmaco sicuro se utilizzato in accordo alle direttive dei medici e per questo motivo rappresenta la terapia di prima scelta per febbre e dolore nel bambino. Il *Medical Journal of Australia* (MJA) ha pubblicato un articolo nel 2015 in cui si afferma che il paracetamolo è l’analgesico più usato a livello mondiale [34]. Uno studio trasversale condotto in Francia nel 2011, ha osservato che il paracetamolo è uno dei farmaci più utilizzati nel paziente pediatrico [35], così come lo studio di Star et al. [36]. Anche in Italia il paracetamolo è tra i principi attivi a maggior spesa, sia su prescrizione che come farmaco da automedicazione [37].

Nonostante il paracetamolo sia percepito come un farmaco sicuro, se assunto in grandi quantità o per un lungo periodo di tempo, comporta un rilevante rischio di danni epatici e nei casi più severi può essere fatale [38]. L’abuso di paracetamolo rimane una comune ragione di accesso al pronto soccorso tra i pazienti pediatrici, a causa della sua disponibilità tra i farmaci da banco da solo e in associazione con altri principi attivi [39]. Il paracetamolo è un farmaco comunemente utilizzato per portare a compimento un’*overdose* intenzionale [7]. D’altra parte, l’*overdose* non intenzionale avviene abbastanza di frequente.

Il presente studio, effettuato analizzando il database Vigibase dell’OMS e finalizzato a caratterizzare il profilo epidemiologico/clinico dei casi segnalati in tutto il mondo di abuso e *overdose* (accidentale e intenzionale) da paracetamolo, ha dimostrato una distribuzione geografica molto disomogenea, sia come numero totale di segnalazioni pervenute che come rapporto tra le *overdose* intenzionali e quelle accidentali. Anche la percentuale di decessi sui casi segnalati era molto differente nei diversi Paesi (Tabella 2).

Tabella 2 Tabella riassuntiva.

PAESE	N segnalazioni di interesse*	N (%) overdose accidentali	N (%) overdose intenzionali	N (%) riportate come gravi	N (%) decessi
USA	578	94 (16%)	133 (23%)	546 (95%)	139 (24%)
Francia	151	29 (19%)	7 (5%)	123 (83%)	0
Regno Unito	116	20 (17%)	21 (18%)	106 (91%)	23 (20%)
Canada	59	26 (44%)	10 (17%)	48 (81%)	5 (8%)
Germania	56	6 (11%)	23 (41%)	53 (96%)	4 (7%)
Australia	50	12 (24%)	3 (6%)	0	4 (8%)
Italia	44	4 (9%)	8 (18%)	41 (93%)	0

*Segnalazioni nel periodo 2007-2017 per il gruppo di età preso in considerazione per l’analisi, per l’ATC N con SMQ relativa all’abuso di farmaco, riportanti paracetamolo come farmaco sospetto.

Dai dati di questo studio, è evidente un incremento delle segnalazioni nei Paesi appartenenti alla comunità europea dopo il 2012, probabilmente determinato dall'entrata in vigore della nuova legislazione in materia di Farmacovigilanza, pubblicata nel 2010 (Direttiva 1235/2010) e recepita da tutti gli Stati presenti sotto la giurisdizione di *European Medecine Agency* (EMA) entro luglio 2012; la definizione di ADR, che prima del 2010 riguardava soltanto gli effetti avversi causati da un utilizzo terapeutico del farmaco [40], è stata estesa all'abuso, misuso, uso *off-label*, ecc.

Nel tentativo di limitare i casi di *overdose* per questo prodotto, molti Paesi hanno introdotto allerte e limitazioni relative alla vendita di OTC, modificando la loro legislazione [41].

Nel 2013 l'AIFA ha modificato il regime posologico dei farmaci contenenti paracetamolo: i bambini con un peso di 21-25 kg possono assumere un quantitativo massimo di paracetamolo pari a 1500 mg/die, di 26-40 kg 2000 mg/die, di 41-50 kg 3000 mg/die, mentre i bambini con peso superiore a 50 kg e gli adulti possono ingerire una dose da 500 mg di paracetamolo ogni 4 ore [42, 43].

Nel 1998 il Regno Unito ha introdotto una limitazione alla quantità di farmaco disponibile per la vendita, imponendo un massimo di compresse in ciascuna confezione [44]; le farmacie possono vendere un massimo di 32 compresse contenenti 500 mg di paracetamolo (16 g) e le parafarmacie 16 compresse da 500 mg (8 g) per ogni singolo acquisto [41]. La legislazione intendeva limitare la quantità di paracetamolo disponibile negli armadietti delle medicine in ogni casa. *Hawton et al.* hanno pubblicato un articolo per valutare l'impatto di questa limitazione sull'entità della dose di paracetamolo assunta nelle *overdose*; essi hanno evidenziato come questa decisione abbia solo avuto effetto sulla dimensione epidemiologica delle *overdose* [45].

Sulla scia del Regno Unito, anche *Health Canada* ha limitato il dosaggio del paracetamolo a 325 mg per unità posologica nei farmaci da prescrizione quando presente in combinazione con altri principi attivi combinazione.

In Australia, l'Agenzia del farmaco (*Therapeutic Goods Administration*, TGA) ha pubblicato avvertimenti circa l'uso improprio del paracetamolo e la sua conseguente epatotossicità ma, nonostante le elevate quantità di paracetamolo acquistate con e senza prescrizione, sono stati riscontrati pochi casi di decesso e di trapianti di fegato imputabili a *overdose* di paracetamolo, rispetto agli altri Paesi analizzati; di conseguenza la TGA ha informato i cittadini sul pericolo legato all'uso eccessivo del farmaco ma non ha voluto creare allarmismo e non ha imposto restrizioni alla sua vendita. Nell'aggiornamento pubblicato ad aprile 2003 è riportato il suggerimento di inserire il numero di telefono del centro antiveleni in tutte le confezioni esterne dei prodotti contenenti paracetamolo, con l'avvertimento di non somministrare contemporaneamente più preparazioni contenenti questo principio attivo [46]. Nel 2013 è stato pubblicato un altro avviso per informare che in USA e Regno Unito sarebbero state introdotte modifiche nel dosaggio del paracetamolo che l'Australia non avrebbe seguito, considerata la situazione riscontrata nel Paese [47].

Nel 2014 l'FDA (*Food and Drug Administration*) americana ha introdotto avvisi sul suo sito web, invitando i cittadini a un uso più sicuro del paracetamolo, i professionisti sanitari a non dispensare prescrizioni di farmaci da combinazione contenenti più di 325 mg di farmaco per unità di dosaggio e le case produttrici a fermare il commercio di queste specialità [48]; tale avvertimento è stato preceduto nel 2011 da una limitazione per i produttori relativa al quantitativo di paracetamolo che era possibile includere nelle capsule [49]. Malgrado questi *warning*, la situazione in USA non si è modificata in modo significativo [26, 27].

In Svezia a novembre 2009 è stato deciso di estendere la vendita degli OTC contenenti paracetamolo anche al mercato esterno alla farmacia; questa decisione era stata preceduta nel maggio 2009 da una restrizione del numero di compresse con paracetamolo in una singola confezione OTC a un massimo di 20 unità posologiche da 500 mg, ma non poneva limitazioni sulla quantità che era possibile acquistare ogni volta [50]. Nel 2015 la Medical Products Agency of Sweden ha pubblicato una nota per informare che la vendita di compresse di paracetamolo, dall'1 novembre 2015, tornava di competenza delle farmacie, nel tentativo di ridurre la disponibilità del farmaco e le *overdose* da paracetamolo per autolesionismo [51].

In Francia è presente un avvertimento sul sito internet relativo alla Farmacovigilanza www.pharmacovigilance-iledefrance.fr in cui si raccomanda di non somministrare più della quantità stabilita di 60 mg/kg al giorno nei bambini al di sotto dei 50 kg di peso [52]. È però consentita l'assunzione contemporanea di altre preparazioni contenenti paracetamolo, il che potrebbe spiegare le ADR riscontrate.

Nel 2013, l'agenzia del farmaco croata (HALMED) ha pubblicato un documento sul suo sito internet con il quale si consentiva l'acquisto di paracetamolo non solo nelle farmacie, ma sotto determinate condizioni: le compresse non possono contenere più di 500 mg di paracetamolo e la quantità massima di compresse per confezione è di 20 unità. Per quanto riguarda i granulati, ogni confezione può contenere 10 bustine ciascuna con non più di 1000 mg di principio attivo [53].

Sul sito internet per la Farmacovigilanza in Corea del Sud www.drugsafe.or.kr è stata ritrovata la raccomandazione di usare un solo prodotto alla volta contenente paracetamolo, ma non erano presenti avvertimenti relativi al suo utilizzo nel bambino [54].

Conclusioni

Al fine di limitare le *overdose* intenzionali è necessario incrementare la consapevolezza degli effetti avversi conseguenti all'uso di elevate quantità di paracetamolo. Le *overdose* accidentali possono invece essere ridotte o evitate limitando il numero di prodotti di associazione contenenti diversi principi attivi tra cui paracetamolo e comunque evidenziandone la presenza in questo tipo di farmaci. È necessario inoltre creare una maggiore consapevolezza a livello di ogni utilizzatore con specifici strumenti calibrati per età e istruzione. Aumentare la percezione dei possibili rischi legati all'utilizzo di un medicinale è l'arma più potente in nostro possesso per tentare di ridurre l'entità del problema.

Bibliografia

- [1] Barry HR. Chemical and drug poisoning. In Nelson textbook of pediatrics. 18th edition. Edited by Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2010: 2013.
- [2] Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. Am J Med. 1983; 75: 85.
- [3] Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol) - associated overdoses in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15: 398-405.
- [4] Lee WM. Acute renal failure. Semin Respir Crit Care Med. 2012; 33: 36-45.
- [5] Lee D, Marks JW. A Tylenol (Acetaminophen) Liver Damage. <http://www.Medicinet.com> (Feb, 2009).
- [6] Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, et al. The effect on toxicity and healthcare costs on reducing the size of available acetaminophen pack sizes in the Tayside region of Scotland. Gastroenterology. 2001; 120 (Suppl. 1): A-228.
- [7] Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. Gut. 2005; 54: 686-90.
- [8] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, et al. Overdose pattern and outcome in paracetamol-induced acute severe hepatotoxicity. Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 273-82.
- [9] Gunnell D, Hawton K, Murray V, et al. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified? J Epidemiol Community Health. 1997; 51: 175-9.
- [10] Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80: 599-606.
- [11] Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: An 8-year experience. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14: 817-21.
- [12] Obu HA, Chinawa JM, Ubesie AC, et al. Paracetamol use (and/or misuse) in children in Enugu, South-East, Nigeria. BMC Pediatr. 2012; 12: 103.
- [13] Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AA, et al. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. BMC Public Health. 2007; 7: 143.
- [14] Suzan SM. Toxicology. In Pediatrics: just the facts. 1st edition. Edited by Thomas G, Wayne F, Robert RT. Boston: McGraw-Hill; 2005; 71: 3.
- [15] Utpal KS, Ramesh KP. Acetaminophen poisoning. In Principles of pediatric and neonatal emergencies. 2nd edition. Edited by Sachdev HPS, Panna C, Arvind B, Krishan C, Siddarth R, Ramesh KP. New Delhi: Jaypee Brothers. 2004: 436.
- [16] Mohler CR, Nordt SP, Williams SR, et al. Prospective evaluation of mild to moderate pediatric acetaminophen exposures. Ann Emerg Med. 2000; 35: 239.
- [17] Bond GR, Krenzelok EP, Normann SA, et al. Acetaminophen ingestion in childhood--cost and relative risk of alternative referral strategies. J Toxicol Clin Toxicol. 1994; 32: 513.
- [18] Heubi JE, Bien JP. Acetaminophen use in children: more is not better. J Pediatr. 1997; 130: 175.
- [19] Miles FK, Kamath R, Dorney SF, et al. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. Med J. 1999; 171: 472.
- [20] Suzan SM. Toxicology. In Pediatrics: just the facts. 1st edition. Edited by Thomas G, Wayne F, Robert RT. Boston: McGraw-Hill. 2005: 71.
- [21] Utpal KS, Ramesh KP. Acetaminophen poisoning. In Principles of pediatric and neonatal emergencies. 2nd edition. Edited by Sachdev HPS, Panna C, Arvind B, Krishan C, Siddarth R, Ramesh KP. New Delhi: Jaypee Brothers. 2004.
- [22] Bond GR, Novak JE. The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. Pharmacoeconomics. 1995; 8: 177-81.
- [23] Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, Kearns GL. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 346-50.

- [24] Kominek K, Pawłowska-Kamieniak A, Mroczkowska-Juchkiewicz A, et al. Intentional and accidental paracetamol poisoning in childhood - a retrospective analysis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015; 69: 452-6.
- [25] Isbister G, Whyte I, Dawson A. Pediatric acetaminophen poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 417-9.
- [26] Shivbalan S, Sathiyasekaran M, Thomas K. Therapeutic misadventure with paracetamol in children. *Indian J Pharmacol*. 2010; 42: 412-5.
- [27] Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J*. 2008; 42: 409-19.
- [28] Lindquist M, Edwards IR. The WHO programme for international drug monitoring, its database, and the technical support of the Uppsala monitoring center. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1180-7.
- [29] Medical Dictionary for Regulatory Activities. <http://www.meddr.msso.com>
- [30] Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2011. Oslo, Norway, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2010.
- [31] Bergvall To, Nore'n GN, Lindquist M. VigiGrade. A Tool to Identify Well-Documented Individual Case Reports and Highlight Systematic Data Quality Issues. 2013.
- [32] ICH E2A guideline: note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
- [33] European Medicines Agency. ICH topic E 11. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. 2001. CPMP/ICH/2711/99 [online]. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
- [34] https://www.mja.com.au/sites/default/files/issues/203_05/Guidelines_paracetamol_Aus_NZ_2015.pdf
- [35] Bénard-Larivière A, Jové J, Lassalle R, et al. Drug use in French children: a population-based study. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 960-5.
- [36] Star K, Choonara I. How safe is paracetamol? *Arch Dis Child*. 2015; 100: 73-4.
- [37] The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2015. Rome: Italian Medicines Agency, 2016.
- [38] Notice: Limiting the Strength of Acetaminophen to 325 mg per Dosage Unit in Prescription Combination Products. Canada.ca <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health>
- [39] Darnis D, Mahé J, Vrignaud B, et al. Adverse Drug Reactions in Pediatric Emergency Medicine. *Ann Pharmacother*. 2015; 49: 1298-304.
- [40] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/04/WC500105325.pdf
- [41] Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med J*. 2006; 82: 520-3.
- [42] <http://www.aifa.gov.it/content/dichiarazioni-del-direttore-generale-aifa-prof-luca-pani>
- [43] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Schema_posologico_Tachipirina_2013.pdf
- [44] Soma V, Venkatesh C. Preventing paracetamol overdose in children: do we really need a 500 mg/5 mL preparation? *Indian Pediatr*. 2013; 50: 526.
- [45] Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Impact of different pack sizes of paracetamol in the United Kingdom and Ireland on intentional overdoses: a comparative study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 460.
- [46] TGA review analgesics 0304 <https://www.tga.gov.au/review-non-prescription-analgesics-update>
- [47] <https://www.tga.gov.au/community-qa/recommended-paracetamol-doses>
- [48] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.html>
- [49] Mund ME, Quarcoo D, Gyo C, Brüggmann D, et al. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *J Occup Med Toxicol*. 2015; 10: 43.
- [50] Gedeberg R, Svennblad B, Holm L, et al. Increased availability of paracetamol in Sweden and incidence of paracetamol poisoning: using laboratory data to increase validity of a population-based registry study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017; 26: 518-27.
- [51] <https://lakemedelsverket.se/english/All-news/NYHETER-2015/Paracetamol-tablets-only-available-in-pharmacies/>
- [52] <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/detail/items/173.html>
- [53] http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Mjerila_paracetamol.pdf
- [54] <http://www.drugsafe.or.kr>