

## CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

CABINET PREȘEDINTE

Calen Călărășilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București

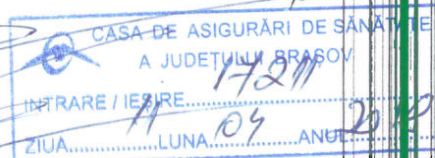
E-mail: [cabinet\\_președinte@cneas.ro](mailto:cabinet_președinte@cneas.ro), Tel. 0372/309.270, Fax 0372/309.231

Către,

Casa de Asigurări de Sănătate .....

În atenția,

Doamnei/Domnului Președinte - Director General



În conformitate cu adresa ANMDM nr. 22947E/15.03.2018, înregistrată la C.N.A.S. - cu nr. RG2333/22.03.2018 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Krka Romania SRL pentru "informarea profesioniștilor din domeniul sanatatii cu privire la medicamentul **Doreta EP 75mg/650mg**, referitor la suspendarea autorizației de punere pe piață și retragerea de pe piață a medicamentului, din cauza complexității și dificultății de gestionare a supra dozaajului."

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului de "comunicare directă către profesioniștii din domeniul sanatatii - **DORETA EP 75mg/650mg** comprimate cu eliberare prelungită: Retragerea de pe piață a medicamentului din cauza complexității și dificultății de gestionare a supradozaajului".

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

p. PREȘEDINTE

**Răzvan Teohari Vulcănescu**  
VICEPREȘEDINTE



+ CCV 799/22.05.2018

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.67

WWW.ANMDM.RO

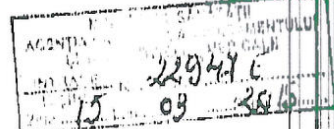
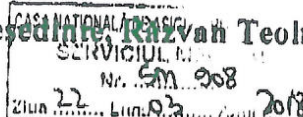
CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE

REGISTRATURA GENERALĂ

INTRARE/IESIRE NR. 2333

DATA 22 03 2018

Către,


**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**
**Domnului Președinte, Razvan Teohari Vulcănescu**


Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Krka România S.R.L. pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății privind medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită (Clorhidrat de tramadol/paracetamol) referitor la suspendarea autorizației de punere pe piață și retragerea de pe piață a medicamentului, din cauza complexității și dificultății de gestionare a supradozajului.

Compania Krka România S.R.L. va iniția informarea profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății” în legătură cu acest aspect, conform planului de comunicare agreed.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în UE, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății, pe care o distribuie Krka România S.R.L. și publică pe website (www.anm.ro) aceeași informație la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția Farmaceutică și Dispozitive Medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

**PREȘEDINTE,**
**Șef Serviciu Farmacovigilență**  
**și Managementul Riscului**

Dr. Alexandru Velicu

Dr. Roxana Stroe



*licențiere  
siguranță  
case*



Martie 2018

**DORETA EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită:  
Retragerea de pe piață a medicamentului din cauza complexității și  
dificultății de gestionare a supradozajului**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency= EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Krka dorește să vă informeze cu privire la recomandările de retragere de pe piață a medicamentului DORETA EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită, din cauza complexității și dificultății de gestionare a supradozajului. Această decizie se aplică exclusiv formelor farmaceutice cu eliberare modificată și prelungită ale medicamentelor care conțin paracetamol. Nu sunt afectate formulările cu eliberare imediată, DORETA 37,5 mg/325 mg comprimate filmate și DORETA 75 mg/650 mg comprimate filmate, al căror raport beneficiu-risc rămâne nemodificat.

**Rezumat**

- Datorită complexității și dificultății în gestionarea supradozajului cu medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare prelungită, produsul DORETA EP 75 mg/650 mg, se află în procedură de retragere de pe piață. Autorizația de punere pe piață va fi suspendată pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată și pentru medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare modificată în combinație cu tramadol, conform Deciziei Comisiei Europene nr. (2018)1151 din data de 19.02.2018.
- Cazurile de supradozaj cu medicamentul DORETA EP 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită sunt imprevizibile. Concentrația plasmatică maximă se poate atinge mai târziu, iar concentrațiile înalte, în special după doze mari, pot persista timp de câteva zile. Se pot înregistra momente de vârf duble.
- Recomandările consacrate de tratament în cazul supradozării cu paracetamol administrat în forme cu eliberare imediată (EI) s-ar putea să



nu fie eficiente pentru tratamentul cazurilor de supradozaj cu medicamente care conțin paracetamol cu eliberare prelungită (EP).

- În conformitate cu informațiile despre produs, nu s-au înregistrat probleme în cazul utilizării în condiții normale a medicamentului DORETA EP 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită. Pacienții care utilizează în prezent medicamentul DORETA EP 75 mg/650 mg pot continua în siguranță tratamentul cu comprimatele rămase, atât timp cât sunt utilizate conform indicațiilor terapeutice aprobate și posologiei recomandate. În momentul în care pacienții nu vor mai avea acces la medicamentul DORETA EP 75 mg/650 mg, aceștia vor putea trece în siguranță la tratamentul cu un medicament cu eliberare imediată sau alt analgezic echivalent.

#### *Adaptarea tratamentului*

- Până la finalizarea retragerii de pe piață a medicamentelor care conțin paracetamol cu eliberare prelungită, în cazul supradozajului cu DORETA EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită, trebuie luate în considerare următoarele ajustări ale protocolului standard de tratament al supradozajului cu paracetamol. În acest sens, în lipsa unor recomandări locale deja adaptate sau a unei abordări mai conservatoare (de ex. pragul inferior pentru a începe tratamentul cu NAC de 6 g), se pot folosi următoarele recomandări generale:
- În caz de supradozaj cunoscut sau suspectat cu  $\geq 10$  g paracetamol (sau  $\geq 150$  mg paracetamol/kg greutate corporală la copii) sau în cazul în care nu se cunoaște doza ingerată, antidotul N-acetilcisteină (NAC) trebuie administrat imediat, indiferent de concentrația serică inițială de paracetamol, deoarece concentrația serică de paracetamol în caz de supradozaj acut cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită poate atinge o valoare maximă în termen de până la 24 de ore după ingestie.
- În cazul ingestiei unei cantități de paracetamol  $< 10$  g, dar fără a se cunoaște intervalul de timp de la momentul ingestiei, trebuie recoltate probe multiple pentru depistarea concentrației serice de paracetamol, la intervale adecvate (de exemplu, 4, 6 și 8 ore după ingestie). În cazul în care concentrațiile serice de paracetamol nu se reduc suficient, trebuie avută în vedere și recoltarea de probe suplimentare. Dacă, la orice moment, concentrațiile serice de paracetamol depășesc valorile din nomograma Rumack-Matthew, este indicată administrarea antidotului NAC.
- În cazul în care nu se cunoaște timpul trecut de la momentul ingestiei sau în cazul în care valoarea concentrației serice de paracetamol nu se poate obține în decurs de 8 ore de la supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului cu antidot (NAC) fără a aștepta detectarea concentrațiilor serice de paracetamol.
- În cazul începerii tratamentului cu N-acetilcisteină, acesta trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de 21 de ore dacă nivelul paracetamolului seric se păstrează peste limita



de detecție (sau mai mare de 10 mg/l) sau dacă valoarea concentrației serice de alanin aminotransferază (ALT) crește peste 100 U/l și trebuie continuat până când concentrația de paracetamol ajunge sub limita de detecție de 10 mg/l sau până când valoarea ALT scade sub 100 U/l.

- Antidotul trebuie administrat în doza recomandată conform protocoalelor locale.

### ***Contextul preocupărilor privind siguranța***

Principala preocupare privind siguranța în cazul tratamentului cu paracetamol o reprezintă toxicitatea hepatică în urma administrării de doze ridicate, supratereapeutice, care poate fi letală în lipsa unui tratament adecvat. Paracetamolul este medicamentul cel mai frecvent utilizat în scopul de auto-agresiune cu intenție de suicid.

Într-o analiză retrospectivă farmacocinetică și clinică a 53 de cazuri de supradozaj acute între 2009 și 2015, cu paracetamol cu eliberare prelungită (EP) efectuată de către Centrul Suedez de Informare Toxicologică, a fost observată absorbția prelungită cu moment(e) de vârf întârziat(e) și/sau multiple odată cu creșterea dozei, sugerând faptul că protocolul standard de tratament al supradozajului, elaborat în principal pentru forme farmaceutice cu eliberare imediată (EI), a fost inadecvat în majoritatea cazurilor. Poate fi necesară mărirea dozei de N-acetilcisteină, în condițiile în care doza optimă respectivă nu a fost identificată încă. Aceste rezultate au fost confirmate într-o serie de cazuri similare din Australia.

Riscul de hepatotoxicitate provocată de paracetamol depinde de doză, dar și de factorii de risc proprii pacienților. Principalii factori de risc sunt vârsta, malnutriția, consumul de alcool, medicația concomitentă sau utilizarea de produse din plante care stimulează sistemul CYT 450 sau care prelungesc timpul de golire gastrică, boala hepatică cronică și insuficiența renală concomitentă (însoțite de niveluri serice crescute de fosfat).

Protocolul standard de tratament care utilizează exclusiv nomograma Rumack-Matthew (sau variații ale acesteia), bazat pe formulările standard de paracetamol, s-ar putea să nu fie eficace pentru supradozajul cu paracetamol în formulări cu eliberare prelungită. Concentrația plasmatică maximă poate fi atinsă mai târziu, iar concentrațiile ridicate, în special după doze mari, pot persista timp de câteva zile. Prin urmare, protocoalele obișnuite de recoltare de probe și regimurile de tratament utilizate în tratamentul supradozajului cu formulări cu eliberare imediată nu sunt adecvate în cazul formelor farmaceutice cu eliberare prelungită.

Pacienții care utilizează în prezent medicamentul DORETA EP 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită, pot continua în siguranță tratamentul cu comprimate rămase, atât timp cât sunt utilizate conform indicațiilor terapeutice aprobate și posologiei recomandate. Aceștia pot să treacă apoi în siguranță la tratamentul cu un medicament care conține paracetamol cu eliberare imediată sau la un alt analgezic echivalent.

***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului DORETA EP 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare spontană disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea „Raportează o reacție adversă”.

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu nr.48, sector 1

011478 - București

Tel: +4 0757 117259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață. la următoarele date de contact:

**Krka Romania s.r.l.**

Splaiul Independenței 319, etaj 10, sector 6, București

Tel. 021 310 66 05/06; Fax: 031 1000 703;

***Coordonatele de contact ale reprezentanței locale a Deținătorului de autorizație de punere pe piață***

Krka Romania s.r.l.

Splaiul Independenței 319, etaj 10, sector 6, București

Tel. 021 310 66 05/06

Fax: 031 1000 703

[www.krka.ro](http://www.krka.ro)