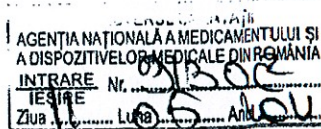




**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
 Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
 Tel: +4021-317.11.00  
 Fax: +4021-316.34.97  
 www.anm.ro



Către,

**COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA**  
**Domnului Președinte Prof. Univ. Dr. Daniel Coriu**

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și compania Krka România S.R.L., pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la informații importante privind riscurile de supradozaj și de afectare hepatică severă în urma supradozajului cu **Doreta EP (clorhidrat de tramadol/paracetamol)**, cât și cu privire la modificarea recomandărilor de gestionare a cazurilor de supradozaj cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită de tramadol/paracetamol.

Compania Krka România S.R.L. va iniția informarea profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul a două documente de tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, în legătură cu acest aspecte, conform planurilor de comunicare agreeate.

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

ANMDMR a avizat textul scrisorilor de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website (www.anm.ro) aceleași informații, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentele menționate anterior.

Menționăm că această informare a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politica medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

**PREȘEDINTE**

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

**Roxana Stefania Stroe**



## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

*În atenția profesioniștilor din domeniul sănătății care prescriu Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită (clorhidrat de tramadol/paracetamol)*

Mai 2021

### **Doreta EP (clorhidrat de tramadol/paracetamol) - Informații importante privind riscurile de supradozaj și de afectare hepatică severă în urma supradozajului**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), compania Krka, d. d., Novo mesto dorește să vă atragă atenția asupra următoarelor recomandări privind reducerea la minimum a riscurilor de supradozaj și de afectare hepatică severă în urma supradozajului cu medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită (clorhidrat de tramadol/paracetamol):

#### **Rezumat**

- Măsuri de reducere la minimum a riscului de supradozaj:
  - **Restrângerea indicațiilor de utilizare: medicamentul Doreta EP este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani care ar beneficia în urma utilizării unei formulări cu eliberare prelungită conform opiniei clinice a medicului curant.**
  - Doreta EP trebuie prescris pacienților **într-o mărime de ambalaj adecvată**, luând în considerare nevoile individuale ale pacientului, natura afecțiunii tratate și potențialul de abuz.
  - Poate fi necesar să reanalizați utilizarea Doreta EP la pacienții cu **istoric de abuz medicamentos**.
  - Pentru a evita supradozajul accidental, pacienții trebuie sfătuiți să nu depășească doza recomandată și să **nu utilizeze concomitent alte produse care conțin paracetamol sau clorhidrat de tramadol fără supraveghere medicală**. De asemenea, trebuie să li se recomande să **nu utilizeze niciun medicament care conține paracetamol, cu**

**eliberare fără prescripție medicală.**

- Designul ambalajului secundar a fost modificat pentru a face distincția între formulările cu eliberare imediată și formulările cu eliberare prelungită. Mai mult, **ambalajul secundar conține o atenționare de a nu utiliza concomitent niciun medicament care conține paracetamol, cu eliberare fără prescripție medicală.**
- Măsuri pentru reducerea la minimum a riscului de afectare hepatică în urma supradozajului:
  - Ambalajul secundar conține instrucțiuni de a **solicita imediat asistență medicală de urgență în caz de supradozaj.**
  - Este necesară precauție atunci când se prescrie Doreta EP anumitor grupuri de pacienți, care prezintă un risc crescut de toxicitate determinată de paracetamol, spre exemplu **pacienții cu insuficiență hepatică, consumatorii cronici de alcool, pacienții subnutriți sau pacienții aflați în tratament de lungă durată cu medicamente inductoare a CYP450**; în aceste cazuri doza hepatotoxică este mai scăzută, aproximativ 100 mg/kg.
- Dacă se confirmă sau se suspectează supradozajul, pacientul trebuie îndrumat imediat către asistență medicală de urgență. Acest lucru este valabil și pentru pacienții fără simptome sau semne de supradozaj, din cauza riscului de deteriorare hepatică întârziată. **Îndrumați pacienții să contacteze serviciul de urgență (Tel.: 112) pentru recomandări privind tratamentul supradozajului.**
- **Când medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită este utilizat în conformitate cu informațiile despre produs, riscul de afectare hepatică este minim și este similar cu cel al combinației tramadol/paracetamol cu eliberare imediată.**

***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță***

Medicamentul Doreta EP este o combinație în doză fixă ce conține clorhidrat de tramadol 75 mg și paracetamol 650 mg, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită. Acest medicament este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care ar beneficia în urma utilizării unei formulări cu eliberare prelungită.

Principala problemă de siguranță în cazul tratamentului cu paracetamol o reprezintă toxicitatea hepatică în urma supradozei, care poate fi letală în lipsa unui tratament adecvat. Riscul de hepatotoxicitate provocată de paracetamol depinde de doză, dar și de factorii de risc ai pacienților. Principalii factori de risc sunt vârsta, malnutriția, consumul de alcool, utilizarea unei medicații concomitente sau a unor produse din plante care stimulează sistemul CYP450 sau care prelungesc

timpul de golire gastrică, boala hepatică cronică și insuficiența renală concomitentă (însoțite de niveluri serice crescute de fosfat).

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

Pe data de 1 Decembrie 2017, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață, deoarece ghidurile existente în Uniunea Europeană privind tratarea supradozajului cu medicamente cu eliberare imediată nu erau adoptate pentru tratarea supradozajului cu medicamente cu eliberare prelungită.

Pe parcursul procedurii de ridicare a suspendării, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus mai multe măsuri de reducere la minimum a riscului, inclusiv adaptarea protocolului de tratament existent pentru formularea cu eliberare imediată, cu scopul de a reduce riscul de supradozaj și riscul de afectare hepatică severă după supradozaj. Aceste măsuri au fost aprobate de autoritatea competentă, care a convenit că raportul beneficiu/risc al Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită este pozitiv.

#### ***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 din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

#### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București, România

Fax: +40 21 316 34 97

Tel: + 4 021 317 11 01

[www.anm.ro](http://www.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:

#### **S.C. KRKA România S.R.L**

Splaiul Independenței nr. 319, etaj 10, sector 6, București

Tel.: 021 310 66 05/06

Fax: 031 1000 703

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

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

*În atenția profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în gestionarea cazurilor de supradozaj cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită de tramadol/paracetamol*

Mai 2021

### **Doreta EP (clorhidrat de tramadol/paracetamol) - Modificarea recomandărilor de gestionare a cazurilor de supradozaj cu forme farmaceutice cu eliberare prelungită de tramadol/paracetamol**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), compania Krka, d. d., Novo mesto dorește să vă informeze cu privire la actualizările recomandărilor privind gestionarea cazurilor de supradozaj cu medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită (clorhidrat de tramadol/paracetamol).

#### **Rezumat**

- **Cazurile de supradozaj cu medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită au evoluție imprevizibilă. Concentrația plasmatică maximă se poate atinge mai târziu și poate persista timp de câteva zile, în special după doze mari de Doreta EP. Se pot înregistra vârfuri multiple.**
- **Regimurile de tratament utilizate pentru tratarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată nu sunt adecvate pentru tratarea cazurilor de supradozaj cu paracetamol cu eliberare prelungită.**
- **Dacă se indică în ghidurile de tratament valabile la nivel local, trebuie administrat cărbune medicinal.**
- **Administrarea tratamentului cu antidot [de obicei N-acetilcisteina (NAC)] este indicată pentru toți pacienții:**
  - **care au ingerat o doză  $\geq 10$  g paracetamol ( $\geq 150$  mg/kg greutate corporală la copii) sau o doză mai mică, în funcție de ghidurile naționale specifice și de opinia clinică,**

- care au ingerat <10 g de paracetamol și se cunoaște intervalul de timp de la ingestie, dar concentrațiile serice de paracetamol depășesc valorile din nomogramă la orice moment,
  - pentru care există incertitudini privind doza, formularea medicamentului sau timpul trecut de la momentul ingestiei,
  - pentru care valoarea concentrației serice de paracetamol nu se poate obține în decurs de 8 ore de la ingestie.
- Tratamentul cu antidot trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de 21 ore în anumite situații (a se vedea mai jos).
  - Supradozajul cu tramadol este gestionat conform protocoalelor stabilite. Trebuie luată în considerare caracteristica de eliberare prelungită a tramadolului din Doreta EP (de exemplu, pot fi necesare doze repetate de naloxonă).
  - Când medicamentul Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită este utilizat în conformitate cu informațiile despre produs, riscul de afectare hepatică este minim și este similar cu cel al combinației tramadol/paracetamol cu eliberare imediată.

#### Tratamentul supradozajului cu Doreta EP comprimate cu eliberare prelungită

Dacă se confirmă sau se suspectează supradozajul, pacientul trebuie îndrumat imediat către asistență medicală de urgență. Acest lucru este valabil și pentru pacienții fără simptome sau semne de supradozaj, din cauza riscului de deteriorare hepatică întârziată. **Contactați serviciul de urgență (Tel.: 112) pentru recomandări privind tratamentul supradozajului.**

Dacă se indică în ghidurile de tratament valabile la nivel local, trebuie administrat cărbune medicinal. Prima doză trebuie administrată cât mai curând posibil după prezentarea pacientului și o altă doză la 4 - 6 ore după prima doză.

În caz de supradozaj cu Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită, trebuie luate în considerare următoarele adaptări ale protocolului standard de tratament (**a se vedea Anexa 1, pentru detalii**). [Dacă ghidurile locale de tratament recomandă o abordare mai conservatoare, de exemplu pragul inferior pentru a începe tratamentul cu antidot (de obicei NAC) este de 6 g, acest lucru trebuie să aibă prioritate față de recomandările de mai jos]:

- 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, tratamentul cu antidot trebuie început 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 și 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 sunt încă detectate, trebuie avută în vedere recoltarea de probe suplimentare. Tratamentul cu **antidot (de obicei NAC) trebuie inițiat dacă concentrațiile serice de paracetamol depășesc valorile din nomogramă la orice moment**, de exemplu 650 μmol/l la 4 ore, 450 μmol/l la 6 ore, 325 μmol/l la 8 ore sau 160 μmol/l la 12 și 18 ore după ingestie.
- 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 (de obicei NAC), fără a aștepta detectarea concentrațiilor serice de paracetamol.**
- În cazul începerii tratamentului cu NAC, acesta **trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de 21 ore**, dacă nivelul paracetamolului seric se păstrează peste limita de detecție (sau este mai mare de 10 mg/l) sau dacă valoarea concentrației serice de alanil-aminotransferază (ALT) crește peste 100 U/l, și tratamentul trebuie continuat până când concentrația de paracetamol ajunge sub limita de detecție (sau este 10 mg/l) sau până când valoarea ALT scade sub 100 U/l.
- Antidotul trebuie administrat în doza recomandată de protocoalele locale.
- **Supradozajul cu tramadol este gestionat conform protocoalelor în vigoare.** Trebuie luată în considerare caracteristica de eliberare prelungită a tramadolului din Doreta EP (de exemplu, pot fi necesare doze repetate de naloxonă).

### ***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță***

Principala problemă de siguranță în cazul tratamentului cu paracetamol o reprezintă toxicitatea hepatică în urma supradozei, care poate fi letală în lipsa unui tratament adecvat. Paracetamolul este medicamentul cel mai frecvent utilizat în scop de auto-agresiune cu intenție.

Într-o analiză retrospectivă farmacocinetică și clinică a 53 de cazuri de supradozaj acut cu paracetamol cu eliberare modificată, din perioada 2009-2015, analiză efectuată de către Centrul de Informare Toxicologică din Suedia, a fost observată absorbția prelungită și cu moment(e) de vârf întârziat(e) și/sau multiple, odată cu creșterea dozei, sugerând faptul că protocolul standard de tratament al supradozajului, utilizând nomograme de tratament, elaborat în principal pentru forme farmaceutice cu eliberare imediată, a fost inadecvat în majoritatea cazurilor. Poate fi necesară mărirea dozei de NAC în condițiile în care doza optimă nu a fost încă identificată. 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 ai pacienților. Principalii factori de risc sunt vârsta, malnutriția, consumul de alcool, utilizarea unei medicații concomitente sau a unor produse din plante care stimulează sistemul CYP450 sau care prelungesc timpul de golire gastrică, boala hepatică cronică și insuficiența renală concomitentă (însoțite de niveluri serice crescute de fosfat).

Regimurile de tratament standard care utilizează exclusiv nomograma Rumack-Matthew (sau variații ale acesteia) utilizate pentru tratarea supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată s-ar putea să nu fie eficiente pentru tratarea cazurilor de supradozaj cu paracetamol cu eliberare prelungită. Concentrația plasmatică maximă poate fi atinsă mai târziu, iar concentrații 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.

#### ***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 din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

#### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
011478 - București, România  
Fax: +40 21 316 34 97  
Tel: + 4 021 317 11 01  
[www.anm.ro](http://www.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:

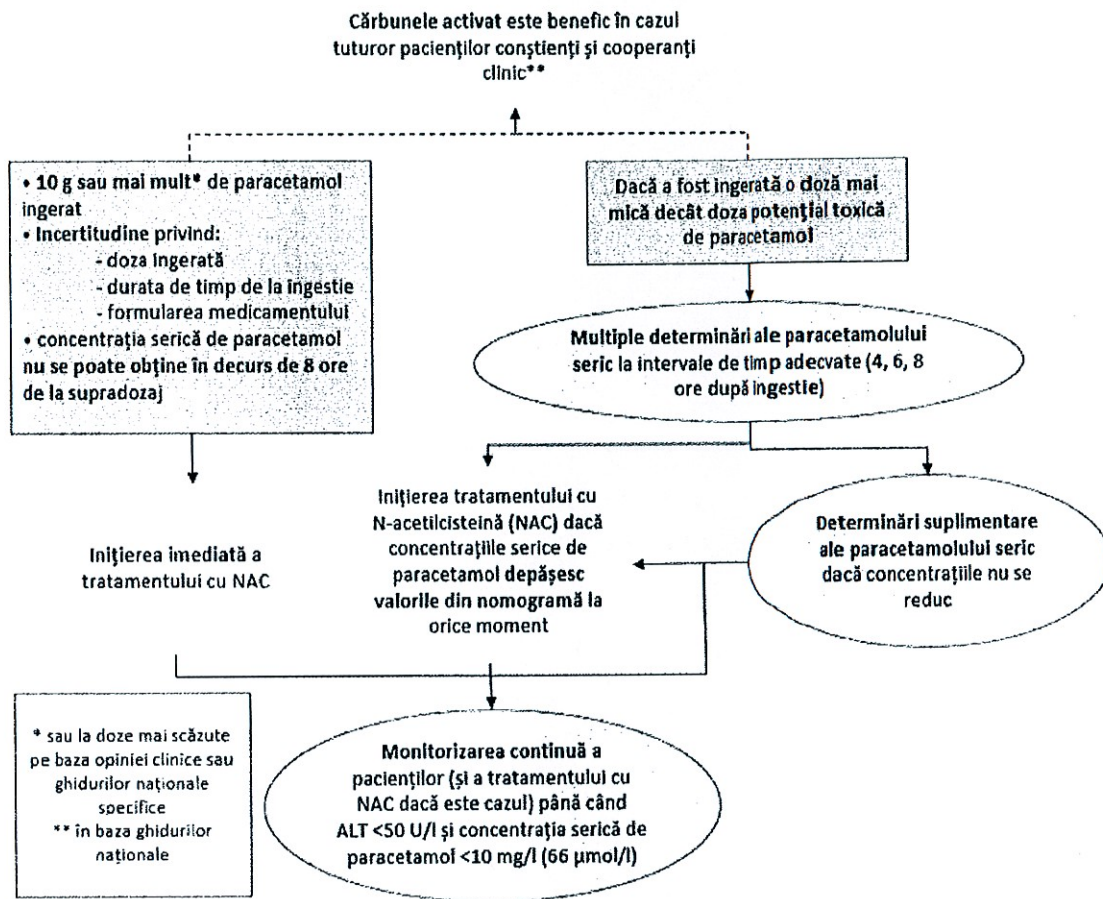
#### **S.C. KRKA România S.R.L**

Splaiul Independenței nr. 319, etaj 10, sector 6, București  
Tel.: 021 310 66 05/06  
Fax: 031 1000 703  
[www.krka.ro](http://www.krka.ro)

#### **Anexa 1: Algoritmul de tratament pentru formulări cu eliberare prelungită de tramadol/paracetamol**



## Anexa 1



### Algoritm de tratament pentru formulări cu eliberare prelungită de tramadol/paracetamol