



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

17770 E
12 2022

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și companiile **Reckitt Benckiser (Romania) S.R.L. – Romania, Viatrix Healthcare Limited – Irlanda, Polisano Pharmaceuticals S.A. – Romania**, pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la afectări clinice grave, inclusiv hipokaliemie severă și acidoză tubulară renală asociate cu utilizarea prelungită a codeinei/ibuprofenului în doze mai mari decât cele recomandate.

Companiile **Reckitt Benckiser (Romania) S.R.L. – Romania, Viatrix Healthcare Limited – Irlanda, Polisano Pharmaceuticals S.A. – Romania**, deținătoarele autorizației de punere pe piață pentru medicamentele **Nurofen Plus 200 mg/12,8 mg comprimate filmate, Brufen Plus 400 mg/30 mg comprimate filmate și Ibuvalen Duo 200 mg/12,8 mg comprimate filmate (codeină/ibuprofen)**, vor iniția informarea în legătură cu acest aspect a profesioniștilor din domeniul sănătății, prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare acordat.

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 scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica 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.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

VICEPREȘEDINTE

Ioana ȚENE



COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Decembrie 2022

Combinăția Codeină/Ibuprofen (Nurofen Plus, Brufen Plus și Ibuvalen Duo): afectări clinic grave, inclusiv hipokaliemie severă și acidoză tubulară renală asociate cu utilizarea prelungită a codeinei/ibuprofenului în doze mai mari decât cele recomandate

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANM DMR), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin combinația codeină/ibuprofen doresc să vă informeze cu privire la următoarele:

Rezumat

- Au fost raportate afectări clinice grave, inclusiv toxicități renale, gastro-intestinale și metabolice în asociere cu cazuri de abuz și dependență de codeină utilizată în combinația cu ibuprofen, dintre care unele au fost letale.
- Acestea au inclus raportări de perforații gastro-intestinale, hemoragii gastro-intestinale, anemie severă, insuficiență renală, acidoză tubulară renală și hipokaliemie severă, de obicei după utilizarea prelungită a codeinei utilizată în combinația cu ibuprofen în doze mai mari decât cele recomandate la pacienții care au devenit dependenți de componenta codeină.
- Acidoza tubulară renală trebuie luată în considerare la pacienții care utilizează medicamente care conțin codeină/ibuprofen și prezintă hipokaliemie și acidoză metabolică inexplicabilă, simptomele incluzând scăderea nivelului de conștiință și slăbiciune generalizată.
- Pacienții trebuie informați cu privire la riscurile și semnele de abuz și dependență, potențialele rezultate clinice grave asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin codeină/ibuprofen și sfătuiți să-și consulte

medicul, dacă simt nevoia de a-l utiliza mai mult decât durata recomandată și/sau doze mai mari decât cele recomandate.

Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță și recomandările respective

Combinările de codeină/ibuprofen sunt indicate la pacienții cu vârsta peste 12 ani, conform informațiilor despre medicamente, astfel:

- Brufen Plus este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii ușoare până la moderate la adulți, în cazul în care nu apare ameliorare adecvată sub tratamentul cu alte analgezice cum este paracetamolul sau ibuprofenul;
- Ibuvalen Duo este indicat pentru ameliorarea durerilor moderate (durerea reumatică, musculară, lombalgia, migrena, cefaleea, nevralgia, dismenoreea, durerea dentară), precum și pentru reducerea febrei și a simptomelor asociate cu răceala și gripa;
- Nurofen Plus este indicat pentru calmarea cefaleei, durerilor menstruale, dentare, lombagiilor, durerilor reumatice și musculare, în migrenă și nevralgii, reducerea febrei și simptomelor din coriză și gripă.

O revizuire a datelor disponibile a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) și a inclus cazuri din literatura de specialitate publicată, precum și rapoarte de după punerea pe piață referitoare la acidoza tubulară renală/hipokaliemiei. Frecvența acidozei tubulare renale/hipokaliemiei este necunoscută din datele de siguranță disponibile.

Deși este privită ca un opioid slab, codeina prezintă totuși potențialul de utilizare excesivă și este binecunoscut potențialul său de dependență fizică sau psihologică ca rezultat al dependenței/adicției.

Acidoza tubulară renală apare ca o consecință a afectării acidificării urinare și este caracterizată prin acidoză metabolică cu intervalului anionic normal. Poate apărea la pacienții cu rata de filtrare glomerulară (RFG) normală sau ușor scăzută, precum și la cei cu boală renală cronică. Prognosticul variază și adesea depinde de cauza de bază. Unii pacienți trăiesc o viață normală cu tratament minim, în timp ce alții progresează la insuficiență renală terminală cu șanse reduse de supraviețuire. Confirmarea diagnosticului de acidoză tubulară renală este adesea întârziată, rezultând într-un tratament suboptim (Yaxley, 2016).

Trei tipuri de acidoză tubulară renală sunt frecvent observate în practica clinică. Acidoza tubulară renală de tip 1 și 2 sunt cauzate de defecte ale tubilor renali distal și proximal, iar acidoza tubulară renală de tip 4 se caracterizează prin excreția anormală de acid și K⁺ în canalul colector, ceea ce duce la acidoză hiperkaliemică (Palmer BF, 2021).

Diagnosticul de acidoza tubulară renală necesită măsurarea pH-ului urinei și estimarea excreției urinare de amoniu. La pacienții cu acidoză tubulară renală distal pH-ul urinei are o valoare persistentă de 5,5 sau mai mare. Excreția urinară de amoniu poate deosebi pacienții cu acidoza tubulară renală distal de cei care au o acidoză metabolică cu intervalului anionic normal și hipokaliemie rezultată din alte cauze. Deși excreția urinară de amoniu nu poate fi măsurată direct

În majoritatea laboratoarelor clinice, o estimare poate fi obținută prin determinarea intervalului anionic din urină și/sau a decalajului osmolar (Emmett M, 2022).

În plus față de toxicitățile cunoscute asociate cu utilizarea AINS, rapoartele au descris, de asemenea, dezvoltarea hipokaliemiei severe în cadrul acidozei tubulare renale în urma unor doze mai mari decât cele recomandate ale combinațiilor de codeină/ibuprofen. Această patologie specifică nu este prezentă în informațiile despre produse ale medicamentelor care conțin combinația codeină/ibuprofen.

Informațiile despre produse ale medicamentelor care conțin codeină/ibuprofen vor fi actualizate pentru a reflecta riscul de acidoză tubulară renală și hipokaliemie. În plus, în timpul acestei actualizări va fi inclusă o atenționare în contextul abuzului/dependenței prelungite care are ca rezultat sechele clinice grave, inclusiv decese.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată asociată cu administrarea medicamentelor care conțin combinația codeină/ibuprofen către Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând sistemul electronic de raportare/formularul de raportare disponibil pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (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, București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro, Website: www.anm.ro

Raportare online la link-ul următor: <https://adr.anm.ro/>

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor de autorizație de punere pe piață:

Reckitt Benckiser (România) S.R.L.

Bulevardul Iancu de Hunedoara, Nr. 48, Clădirea Crystal Tower

Etaj 11, Sector 1, București, România

Tel : +40 21 529 6700 ; Fax : +40 21 529 6799

E-mail: pharmacovigilance.RO@rb.com

Polisano Pharmaceuticals S.A.

Str Alba Iulia nr.156, cod 550052, Sibiu, România

Tel.: 0269-259993 ; Fax: 0269-259992

E-mail: farmacovigilenta@polisanopharmaceuticals.ro

Viatriis / BGP Products S.R.L.

Strada Gara Herastrau 2, Clădirea Equilibrium 1

Etaj 3, Sector 2, 020334, București, România

Tel : +40 372 579 000 ; Fax : +40 371 600 326

E-mail : pv.romania@viatriis.com

Referințe bibliografice:

1. Yaxley et al. Review of diagnostic evaluation of Renal Tubular Acidosis. Ochsner J, 2016 Winter; 16(4): 525–530.
2. Palmer BF et al. Renal Tubular Acidosis and Management strategies: A Narrative Review. Adv Ther. 2021. 38 (2); 949 – 968.
3. Emmett M, B. F. (2022, Feb). Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. Retrieved from UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-diagnosis-of-distal-type-1-and-proximal-type-2-renal-tubular-acidosis?search=renal%20tubular%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Cu stimă,

Deținătorii Autorizației de Punere pe Piață

În numele Viatriis Healthcare Limited – Irlanda

În numele Reckitt Benckiser (România) S.R.L.-România

În numele Polisano Pharmaceuticals S.A. - România