

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 formularurile 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 și medicamentele care conțin paracetamol cu eliberare prelungită, produsul DORETA EP 75 mg/650 mg, se află în procedură de retragere de pe piață. Autorizarea 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, special după doze mari, pot persista timp de câteva zile. Se pot înregistra momente de vîrf dublu.
- Recomandările consacrate de tratament în cazul supradozării cu paracetamol administrat în forme cu eliberare imediată (EI) s-ar putea

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 aprobată 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 ajustările 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 ≥ 10 g paracetamol (sau ≥ 150 mg paracetamol/kg greutate corporală la copii) sau în cazuri în care nu se cunoaște doza ingherită, antidotul N-acetilcisteina (NAC) trebuie administrat imediat, indiferent de concentrația serică initială 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 concentrația serică de paracetamol nu se reduce suficient, trebuie avută în vedere și recoltarea de probe suplimentare. Dacă, la unice moment, concentrația serică de paracetamol depășește valorile din nomogramă 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-acetilcisteina, acesta trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de 21 de ore dacă nivelul paracetamolului seric se păstrează peste limite.

de detecție (sau mai mare de 10 mg/l) sau după valoarea concentrației serice de aminotransferază (ALT) crește peste 100 U/l și trebuie continuat până că 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 protocolelor locale.

Contextul preocupărilor privind siguranța

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

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

Riscul de hepatotoxicitate provocată de paracetamol depinde de doza, dar și de factorii de viață proprii pacienților. Principali factori de risc sunt vîrstă, mănutriția, consumul de alcool, medicația concomitantă sau utilizarea de produse din plante care stimulează sistemul COX 450 sau care prelungesc timpul de golire gastrică, boala hepatică cronică și insuficiența renală concomitantă (insuficiență de nivouri serice crescute de fosfat).

Protocolul standard de tratament care utilizează exclusiv nonograma Rumack-Matthew (care variază ale acesta), bazat pe formularul standard de paracetamol, să ar putea să nu fie eficace pentru supradozajul cu paracetamol în formulari 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 formulari cu eliberare imediată nu sunt adecvate în cazul formelor farmaceutice cu eliberare prelungită.

Pacienții care utilizează în prezent medicamentul DORETA EI[®] 75 mg/650 mg, comprimate cu eliberare prelungită, pot continua în siguranță tratamentul cu comprimate rămase, astfel încât sunt utilizate conform indicațiilor terapeutice aprobată și posologii recomandate. Acestea pot să treacă apoi în siguranță la tratamentul cu un medicament care conține paracetamol și 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, compărțimale cu eliberare prelungită, care a Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularile de raportare spontană disponibile pe pagina web a Agentiei Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secția „Raportează o reacție adverse”.

Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sărătescu nr.48, sector 1

011478 - București

Tel:+4 0737 117259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a definitorului autorizat 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 Definitorului autorizat 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