

21.12.2020 r.

## Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

dla lekarzy, którzy mogą przepisywać produkt leczniczy Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu, np. lekarze pierwszego kontaktu, chirurdzy itp.

# Doreta SR - Ważne informacje dotyczące ryzyka przedawkowania i ciężkiego uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu

## Szanowni Państwo,

Krka d.d., Novo mesto w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie zwrócić Państwa uwagę na poniższe zalecenia dotyczące minimalizacji ryzyka.

## Podsumowanie

- Środki minimalizujące ryzyko przedawkowania:
  - Zawężenie wskazań: stosowanie produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powinno być ograniczone do **osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat z bólem o nasileniu umiarkowanym do silnego, u których stosowanie produktu o przedłużonym uwalnianiu byłoby korzystne** zgodnie z oceną kliniczną lekarza prowadzącego.
  - Pacjentom należy przepisać **odpowiednią wielkość opakowania** produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjenta, charakter leczonych chorób oraz możliwość niewłaściwego użycia.
  - Stosowanie produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może wymagać ponownego, starannego rozważenia u pacjentów, którzy w przeszłości **nadużywali leku**.
  - W celu uniknięcia niezamierzonego przedawkowania, należy pouczyć pacjentów, aby nie przekraczali zalecanej dawki i **nie stosowali jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol lub chlorowoderek tramadolu bez nadzoru lekarza**. Należy również pouczyć pacjentów, aby **nie stosowali jednocześnie żadnych leków dostępnych bez recepty, zawierających paracetamol**.
  - Projekt opakowania zewnętrznego został zmieniony, aby rozróżnić produkty lecznicze o natychmiastowym uwalnianiu i o przedłużonym uwalnianiu. Ponadto, **opakowanie zewnętrzne zawiera ostrzeżenie, aby nie stosować jednocześnie żadnych innych produktów zawierających paracetamol, wydawanych bez recepty**.
- Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia wątroby w wyniku przedawkowania:
  - Opakowanie zewnętrzne zawiera informację, aby w **przypadku przedawkowania natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską**.
  - Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu niektórym grupom pacjentów, które są bardziej narażone na toksyczne działanie paracetamolu, na przykład pacjenci z **zaburzeniami czynności wątroby, przewlekłe nadużywający alkoholu, pacjenci niedożywieni lub pacjenci długotrwale leczeni lekami indukującymi CYP450**; dawka hepatotoksyczna jest niższa, około 100 mg/kg.
- W przypadku potwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania, należy natychmiast skierować pacjenta na leczenie doraźne i specjalistyczną terapię. Powinno to nastąpić nawet u pacjentów bez objawów przedawkowania, ze względu na ryzyko opóźnionego uszkodzenia wątroby. **W tym celu należy skontaktować się z lokalnie wyznaczonym ośrodkiem w celu uzyskania porady dotyczącej postępowania:**
  - Ośrodek Kontroli Zatruc – Warszawa, ul. Piłsudskiego 33, 05-074 Halinów  
tel. 607 218 174; fax: 22 789 97 05; e-mail: [okzit@burdpi.pol.pl](mailto:okzit@burdpi.pol.pl)

- Pomorskie Centrum Toksykologii, ul. Kartuska 4/6, 80-104 Gdańsk  
tel./fax (058) 682 19 39; (058) 682 57 67; e-mail: [pct@pctox.pl](mailto:pct@pctox.pl)
  - Ośrodek Informacji Toksykologicznej, Oddział Toksykologii im. dr Wandy Błęńskiej  
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań  
tel./fax: 061- 224 52 65; e-mail: [oit.poznan@op.pl](mailto:oit.poznan@op.pl)
  - Pracownia Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel./fax: 012 – 424 83 56 lub 57; e-mail: [oit@cm-uj.krakow.pl](mailto:oit@cm-uj.krakow.pl)
- Gdy produkt leczniczy Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest stosowany zgodnie z informacją o produkcie, ryzyko uszkodzenia wątroby jest minimalne i podobne do tego, jakie występuje w przypadku połączenia tramadolu z paracetamolem, postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

### **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Doreta SR jest produktem złożonym, o ustalonej dawce, zawierającym 75 mg tramadolu chlorowodoru i 650 mg paracetamolu, w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Jest wskazany w objawowym leczeniu umiarkowanego do silnego bólu u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, którzy odnieśliby korzyści ze stosowania postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa podczas stosowania paracetamolu jest hepatotoksyczność po przedawkowaniu, która może prowadzić do zgonu, jeśli nie zostanie odpowiednio leczona. Ryzyko hepatotoksyczności paracetamolu zależy od dawki, ale także od czynników ryzyka występujących u pacjentów. Głównymi czynnikami ryzyka są wiek, niedożywienie, spożywanie alkoholu, przyjmowanie innych produktów leczniczych lub produktów ziołowych, które pobudzają układ CYP 450 lub opóźniają opróżnianie żołądka, przewlekła choroba wątroby i współistniejąca niewydolność nerek (ze zwiększonym stężeniem fosforanów).

W retrospektywnej analizie farmakokinetycznej i klinicznej 53 przypadków ostrego przedawkowania w latach 2009-2015 jednoskładnikowego paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu, przeprowadzonej przez Szwedzkie Centrum Informacji Zatruc, zaobserwowano przedłużone wchłanianie z opóźnionymi szczytami i/lub wielokrotnymi szczytami wraz ze wzrostem dawki, co sugeruje, że standardowy protokół leczenia przedawkowania z zastosowaniem nomogramów leczenia, który opiera się głównie na natychmiastowym uwalnianiu, był w większości przypadków nieodpowiedni. Konieczne może być zwiększenie dawki N-acetylocysteiny (NAC), przy czym optymalne dawkowanie nie zostało określone. Wyniki te zostały potwierdzone w podobnej australijskiej serii przypadków.

W dniu 1 grudnia 2017 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających paracetamol w postaci o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ obowiązujące w całej Unii Europejskiej wytyczne dotyczące leczenia przedawkowania produktami paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu nie były odpowiednie do leczenia przypadków, w których zastosowano produkty o przedłużonym uwalnianiu.

Podczas procedury zniesienia zawieszenia, podmiot odpowiedzialny zaproponował kilka środków minimalizacji ryzyka, w tym dostosowanie istniejącego protokołu leczenia dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu, mających na celu zmniejszenie ryzyka przedawkowania i ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu. Środki te zostały zatwierdzone przez właściwe władze, które ustaliły, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest dodatni.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Doreta SR zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań

Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego:

### **Dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

e-mail: [info.pl@krka.biz](mailto:info.pl@krka.biz)

tel. 22 57 37 500

faks: 48 57 37 567

