

21.12.2020 r.

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia
którzy prawdopodobnie będą leczyć pacjentów lub otrzymają zapytania dotyczące przedawkowania paracetamolu (np. w ośrodkach informacji o zatruciach, oddziałach ratunkowych/oddziałach intensywnej terapii)

Doreta SR - Modyfikacja instrukcji leczenia przypadków przedawkowania tramadolu z paracetamolem, postaci o przedłużonym uwalnianiu

Szanowni Państwo,

Krka d.d., Novo mesto w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych chciałaby poinformować o dostosowaniu wytycznych dotyczących leczenia w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Podsumowanie

- Przedawkowania produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu są nieprzewidywalne. Maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić później i **może utrzymywać się wysokie przez kilka dni**, zwłaszcza przy dużych dawkach. **Mogą wystąpić podwójne piki.**
- Dobrze ugruntowane wytyczne dotyczące leczenia przedawkowania paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu **mogą nie być skuteczne w leczeniu przedawkowania paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu.**
- Jeśli jest to wskazane w lokalnych wytycznych dotyczących leczenia, należy podać węgiel leczniczy.
- Wprowadzenie leczenia antidotum (zwykle N-acetylocysteiną (NAC)) jest wskazane u wszystkich pacjentów:
 - którzy przyjęli dawkę przekraczającą 10 g (150 mg/kg u dzieci) lub mniejszą w oparciu o wytyczne krajowe i ocenę kliniczną,
 - którzy przyjęli <10 g paracetamolu i znany jest czas od jego spożycia, ale stężenie s-paracetamolu w dowolnym momencie przekracza nomogram leczenia,
 - w przypadku których nie ma pewności co do dawki, postaci lub czasu spożycia,
 - u których nie można uzyskać stężenia paracetamolu w ciągu 8 godzin od spożycia.
- W niektórych sytuacjach leczenie antidotum należy **wydłużyć poza standardowy 21-godzinny schemat** (patrz poniżej).
- W przypadku przedawkowania tramadolu, postępowanie jest zgodne z ustalonymi protokołami. **Należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie tramadolu zawartego w produkcie leczniczym Doreta SR** (np. konieczne może być wielokrotne podawanie naloksonu).
- 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.

Leczenie przedawkowania produktem leczniczym Doreta SR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu

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
- 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
- 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
- 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

Jeśli jest to wskazane w lokalnych wytycznych dotyczących leczenia, należy podać węgiel leczniczy. Pierwszą dawkę należy podać jak najszybciej po ekspozycji, a kolejną 4-6 godzin po pierwszej dawce. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy rozważyć następujące dostosowania do standardowego protokołu (szczegóły - patrz Rysunek 1.). [Jeśli lokalne wytyczne zalecają bardziej konserwatywne podejście, np. niższy próg do rozpoczęcia leczenia antidotum (zwykle NAC), taki jak 6 g, powinno to mieć pierwszeństwo przed poniższymi zaleceniami]:

- W przypadku gdy przedawkowanie ≥ 10 g paracetamolu (lub ≥ 150 mg/kg masy ciała u dzieci) jest znane lub podejrzewane, bądź gdy dawka jest nieznana, leczenie odtrutką należy rozpocząć natychmiast, niezależnie od początkowego stężenia paracetamolu w surowicy, ponieważ stężenie paracetamolu w ostrym przedawkowaniu produktu o przedłużonym uwalnianiu może osiągnąć szczyt (pik) do 24 godzin po spożyciu.
- W przypadku spożycia < 10 g paracetamolu i znanego czasu od jego spożycia, **należy pobrać wiele próbek surowicy paracetamolu** w odpowiednich odstępach czasu (np. 4, 6 i 8 godzin po spożyciu). Jeśli stężenie paracetamolu w surowicy jest nadal wykrywalne, należy rozważyć pobranie kolejnych próbek. Leczenie **odtrutką (zwykle NAC) należy rozpocząć, jeśli stężenie s-paracetamolu w dowolnym momencie przekroczy nomogram leczenia**, tj. 650 $\mu\text{mol/l}$ po 4 godzinach, 450 $\mu\text{mol/l}$ po 6 godzinach, 325 $\mu\text{mol/l}$ po 8 godzinach lub 160 $\mu\text{mol/l}$ po 12 i 18 godzinach od spożycia.
- Jeśli czas od przyjęcia jest nieznany lub nie można uzyskać stężenia paracetamolu w surowicy w ciągu 8 godzin od przedawkowania, zaleca się **rozpoczęcie leczenia odtrutką (zwykle NAC) bez czekania, aż stężenie paracetamolu w surowicy będzie dostępne**.
- Jeżeli rozpoczęto leczenie NAC, **należy je wydłużyć poza pierwszy 21-godzinny schemat NAC**, jeśli poziom paracetamolu utrzymuje się powyżej granicy wykrywalności (lub jest wyższy niż 10 mg/l) lub jeśli zwiększa się aktywność ALAT (powyżej 100 U/l) i należy kontynuować, aż paracetamol spadnie poniżej granicy wykrywalności (lub 10 mg/l), bądź jeśli ALAT spadnie poniżej 100 U/l.
- Antidotum powinno być dawkowane zgodnie z zaleceniami lokalnie wyznaczonego ośrodka.
- W przypadku przedawkowania tramadolu, postępowanie jest zgodne z ustalonymi protokołami. Należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie tramadolu zawartego w produkcie leczniczym Doreta SR (np. konieczne może być wielokrotne podawanie naloksonu).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa podczas stosowania paracetamolu jest hepatotoksyczność po przedawkowaniu, która może prowadzić do zgonu, jeśli nie zostanie odpowiednio leczona. Paracetamol jest najpowszechniejszym środkiem leczniczym służącym do celowego samooleczenia.

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 (pikami) i/lub wielokrotnymi szczytami (pikami) 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 NAC, a optymalne dawkowanie nie zostało określone. Wyniki te zostały potwierdzone w podobnej australijskiej serii przypadków.

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).

Standardowy protokół leczenia wykorzystujący wyłącznie nomogram Rumacka-Matthew (lub jego odmiany), oparty na standardowych produktach paracetamolu może nie być skuteczny w przypadku przedawkowania produktów paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu. Maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić później, a wysokie stężenia, szczególnie po dużych dawkach, mogą utrzymywać się przez kilka dni. Z tego powodu zwykle protokoły pobierania próbek i schematy leczenia stosowane w przypadku przedawkowania produktów leczniczych o natychmiastowym uwalnianiu są nieodpowiednie.

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

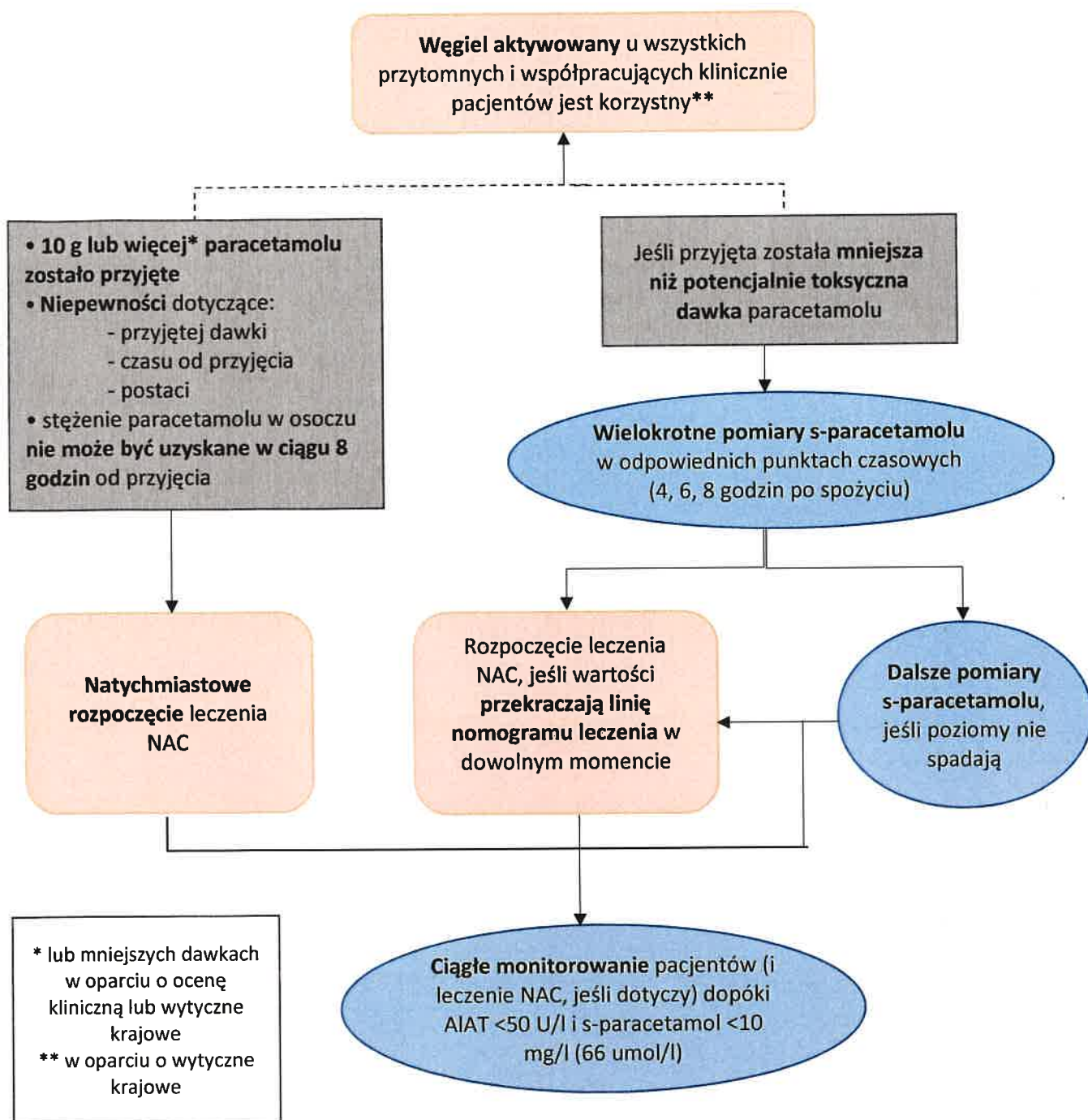
e-mail: info.pl@krka.biz

tel. 22 57 37 500

faks: 48 57 37 567

 **KRKA-POLSKA Sp. z o.o.**
specjalista ds. rejestracji
Anna Cyga
Anna Cyga

Załącznik



Rysunek 1: Algorytm leczenia dla połączenia paracetamolu z tramadolem, postaci o przedłużonym uwalnianiu.