

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 chlorowodorek 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 Zatrucí – 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



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](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)

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  $\geq 10$  g paracetamolu (lub  $\geq 150$  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

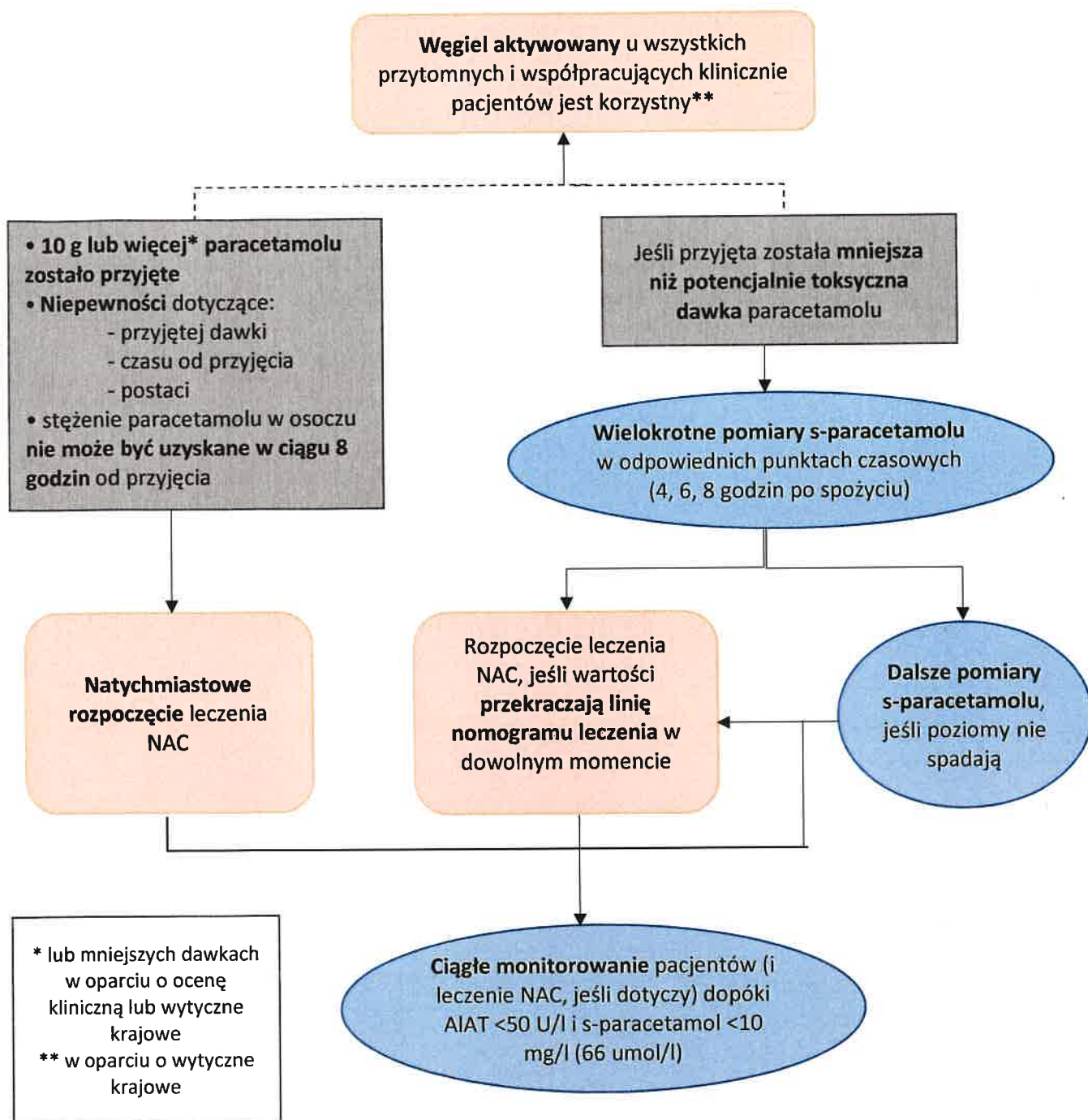
e-mail: [info.pl@krka.biz](mailto:info.pl@krka.biz)

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.