

Novo mesto, 29. julij 2021

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem (tramadolijev klorid, paracetamol): pomembne informacije o tveganju za preveliko odmerjanje in tveganju za hudo okvaro jeter po prevelikem odmerjanju

Spoštovani,

Krka, d. d., Novo mesto, vas v dogovoru z Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) obvešča o naslednjem:

Povzetek

- Ukrepi za zmanjšanje tveganja za preveliko odmerjanje:
 - Omejitev indikacije: uporabo zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je treba omejiti na **odrasle in mladostnike, starejše od 12 let, s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik klinično presodi, da za bolnika obstaja korist uporabe oblike s podaljšanim sproščanjem.**
 - Bolnikom je treba predpisati **ustrezno velikost pakiranja** zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem ob upoštevanju individualnih potreb bolnika, vrste zdravljenih bolezni in možnosti nepravilne uporabe zdravila.
 - Skrbno je treba razmisliti o uporabi zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem pri bolnikih, ki so **v preteklosti zlorabljali droge.**
 - Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in **naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid.**
 - Spremenjena je zunanja ovojnina, da je mogoče lažje razlikovati med obliko s takojšnjim sproščanjem in obliko s podaljšanim sproščanjem. **Na zunanji ovojni je navedeno tudi opozorilo, da se sočasno ne sme jemati nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol in je na voljo brez recepta.**

- Ukrepi za zmanjšanje tveganja za hudo okvaro jeter po prevelikem odmerku:
 - Na zunanji ovojni je navedeno navodilo, da je treba **v primeru prevelikega odmerka nemudoma poiskati nujno zdravniško pomoč.**
 - S posebno previdnostjo je treba zdravilo Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s

podaljšanim sproščanjem predpisati skupinam bolnikov z velikim tveganjem za hepatotoksičnost paracetamola, med katere spadajo **bolniki z jetrno okvaro, bolniki, ki kronično uživajo alkohol, podhranjeni bolniki ali bolniki, ki dolgotrajno jemljejo zdravila, ki spodbujajo encimski sistem CYP450**; potencialno hepatotoksični odmerek paracetamola je v teh primerih manjši, približno 100 mg/kg.

- Bolnika je treba ob vsakem potrjenem prevelikem odmerku ali sumu nanj takoj urgentno obravnavati in začeti specialistično zdravljenje. Tako je treba zaradi tveganja za poznejšo okvaro jeter obravnavati tudi bolnike brez simptomov ali znakov prevelikega odmerjanja. **Za navodila glede zdravljenja se je treba obrniti na center za zastrupitve: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana (telefonska številka 041 635 500).**
- Če se zdravilo Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem uporablja v skladu z navodili za uporabo, je tveganje za okvaro jeter minimalno in podobno tveganju pri uporabi kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem.

Dodatne informacije glede varnosti

Doreta® SR je kombinirano zdravilo v obliki tablete s podaljšanim sproščanjem, ki vsebuje 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola. Namenjeno je za simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, pri katerih obstaja korist uporabe oblike s podaljšanim sproščanjem.

Pri uporabi paracetamola je glavno varnostno vprašanje povezano s hepatotoksičnimi učinki prevelikih odmerkov, ki se lahko brez ustreznega zdravljenja končajo tudi s smrtnim izidom. Tveganje za hepatotoksične učinke paracetamola je odvisno tako od velikosti zaužitega odmerka kot tudi od dejavnikov tveganja pri bolnikih. Najpomembnejši dejavniki tveganja so starost, podhranjenost, pitje alkohola, sočasno jemanje zdravil ali rastlinskih pripravkov, ki spodbujajo encimski sistem CYP450 ali upočasnijo praznjenje želodca, kronična bolezen jeter in ledvična insuficienca (z zvišano ravniyo fosfatov).

Retrospektivna analiza farmakokinetičnih in kliničnih podatkov o 53 primerih akutnega prevelikega odmerjanja paracetamola v farmacevtskih oblikah s prirejenim/podaljšanim sproščanjem v obdobju 2009–2015, ki jo je opravil Swedish Poison Information Centre, je pokazala, da se z večanjem odmerka daljša absorpcija, da se najvišja plazemska koncentracija pojavi z zakasnitvijo in/ali z več vrhovi. Standardni postopek za obvladovanje prevelikega odmerjanja, pri katerem se uporabljajo nomogrami zdravljenja in ki je bil v prvi vrsti izdelan za oblike zdravila s takojšnjim sproščanjem, je bil v večini primerov neustrezen. Morda je treba uporabiti večji odmerek antidota (N-acetilcistein (NAC)), toda optimalni odmerek ni določen. Te izsledke potrjujejo podobni primeri iz Avstralije.

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je 1. decembra 2017 priporočil začasen odvzem dovoljenja za promet z zdravilom, ker veljavne smernice, ki se v EU uporabljajo za obvladovanje prevelikega odmerjanja zdravil s takojšnjim sproščanjem, niso bile sprejete za zdravljenje v primeru uporabe zdravil s prirejenim/podaljšanim sproščanjem.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je med postopkom za preklic začasnega odvzema dovoljenja predlagal več ukrepov za zmanjševanje tveganj za preveliko odmerjanje in tveganja za hudo okvaro jeter po prevelikem odmerjanju, vključno s prilagoditvijo postopka zdravljenja, ki temelji na farmacevtskih

oblikah s takojšnjim sproščanjem. Pristojni organ je te ukrepe potrdil in soglašal, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem pozitivno.

Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Krka, d. d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Telefon: 07 331 21 11, 01 47 51 100

E-naslov: pharmacovigilance@krka.biz

S spoštovanjem,

Lili Voušek, mag. farm.
nosilka področja farmakovigilance
Regija Slovenija

Mojca Prah Klemenčič, mag. farm.
direktorica Regije Slovenija