

Novo mesto, 29. julij 2021

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem (tramadolijev klorid, paracetamol): prilagoditev običajnih postopkov za obvladovanje prevelikega odmerjanja

Spoštovani,

Krka, d. d., Novo mesto, vas v dogovoru z Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) obvešča o prilagoditvah smernic za zdravljenje, v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem.

Povzetek

- Posledice zaužitja prevelikega odmerka zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so nepredvidljive. Največja plazemska koncentracija lahko nastopi kasneje, se pojavi več kot enkrat, visoke koncentracije, zlasti po velikih odmerkih, pa lahko vztrajajo več dni. Običajni postopki zdravljenja, ki se priporočajo za obvladovanje prevelikega odmerjanja paracetamola in so razviti za oblike s takojšnjim sproščanjem, **morda ne bodo učinkoviti pri oblikah paracetamola s podaljšanim sproščanjem.**
- Uporabiti je treba medicinsko oglje, kot je navedeno v nacionalnih smernicah za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom.
- Pri potrjenem prevelikem odmerku ali sumu nanj je treba zdravljenje z antidotom (N-acetilcisteinom (NAC)) začeti pri vseh bolnikih:
 - ki so zaužili > 6 g paracetamola (ali ≥ 150 mg/kg telesne mase pri otrocih) ali manjši odmerek, kadar je to v skladu s presojo zdravnika,
 - ki so zaužili < 6 g paracetamola in pri katerih je čas zaužitja znan, vendar serumska vrednost s-paracetamola ob kateremkoli času presega nomogram zdravljenja,
 - pri katerih ni mogoče natančno določiti odmerka, farmacevtske oblike ali časa zaužitja,
 - pri katerih v 8 urah po zaužitju ni možno določiti serumske koncentracije paracetamola.

- Zdravljenje z antidotom je treba **v nekaterih okoliščinah podaljšati preko običajnega 21-urnega protokola** (glejte spodaj).
- Za obvladovanje prevelikega odmerjanja tramadola se uporabljajo običajni postopki. **Ob tem je treba upoštevati tudi podaljšano sproščanje tramadola v zdravilu Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem** (zato bo morda potrebnih več odmerkov naloksona).
- 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 zdravila s tramadolom in paracetamolom s takojšnjim sproščanjem.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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. **Zdravljenje poteka v skladu s priporočili centra za zastrupitve: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana (telefonska številka 041 635 500).**

Uporabiti je treba medicinsko oglje, v skladu z nacionalnimi smernicami za zdravljenje zastrupitev. Prvi odmerek je treba dati čim prej, naslednji odmerek pa od 4 do 6 ur po prvem odmerku.

Običajne postopke za obvladovanje prevelikega odmerjanja je za zdravilo Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem treba ustrezno prilagoditi (za podrobnosti glejte prilogo):

- Če je znano ali sumite, da je bil odmerek > 6 g paracetamola (ali ≥ 150 mg/kg telesne mase pri otrocih) ali če odmerek ni znan, je treba zdravljenje z antidotom (N-acetilcisteinom (NAC)) začeti takoj, ne glede na začetno raven paracetamola v serumu, saj se lahko raven paracetamola v serumu po akutnem prevelikem odmerku zdravila s podaljšanim sproščanjem povečuje do 24 ur po zaužitju.
- Če je bil odmerek paracetamola < 6 g in je čas zaužitja znan, **je treba vzeti več vzorcev seruma v ustreznih intervalih** (npr. 4, 6 in 8 ur po zaužitju). Če je koncentracija paracetamola v serumu še zaznavna, je treba razmisliti o odvzemu dodatnih vzorcev. Zdravljenje z **antidotom (NAC) je treba začeti, če serumska vrednost s-paracetamola ob kateremkoli času presega nomogram zdravljenja**, tj. 650 $\mu\text{mol/l}$ po 4 urah, 450 $\mu\text{mol/l}$ po 6 urah, 325 $\mu\text{mol/l}$ po 8 urah ali 160 $\mu\text{mol/l}$ po 12 in 18 urah po zaužitju.
- Če čas jemanja ni znan ali če v 8 urah po prevelikem odmerku ni mogoče določiti serumske vrednosti paracetamola, je priporočljivo, da se **zdravljenje z antidotom (običajno NAC) začne, ne da bi čakali na določitev serumske vrednosti.**
- Če je bilo uvedeno zdravljenje z NAC, ga **je treba podaljšati prek 21-urnega NAC protokola**, če raven paracetamola ostaja nad mejo zaznavnosti (ali je višja od 10 mg/l) ali če vrednost ALT raste (je večja od 100 enot/l), in ga nadaljevati, dokler raven paracetamola ni pod mejo zaznavnosti (oz. pod 10 mg/l) ali dokler vrednost ALT ne pade pod 100 enot/l.
- Antidot se odmerja v skladu s priporočili centra za zastrupitve.
- **Za obvladovanje prevelikega odmerjanja tramadola se uporabljajo veljavni postopki.** Upoštevati je treba tudi podaljšano sproščanje tramadola v zdravilu Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem (zato bo morda potrebnih več odmerkov naloksona).

Dodatne informacije glede varnosti

Pri uporabi paracetamola je glavno varnostno vprašanje povezano s hepatotoksičnimi učinki prevelikih odmerkov, ki se lahko brez ustreznega zdravljenja končajo tudi s smrtnim izidom. Paracetamol je zdravilo, ki je najpogosteje uporabljeno za namerno samopoškodovanje.

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 NAC, toda optimalni odmerek ni določen. Te izsledke potrjujejo podobni primeri iz Avstralije.

Tveganje za hepatotoksične učinke paracetamola je odvisno od odmerka in tudi dejavnikov tveganja pri bolnikih. Najpomembnejši dejavniki tveganja so starost, podhranjenost, pitje alkohola, sočasno jemanje zdravil ali zeliščnih pripravkov, ki spodbujajo encimski sistem CYP450 ali upočasnijo praznjenje želodca, kronična bolezen jeter in ledvična insuficienca (z zvišano ravniyo fosfatov).

Običajni postopek za obvladovanje prevelikega odmerjanja, ki uporablja le Rumack-Matthewov nomogram (ali njegove različice) in temelji na oblikah s takojšnjim sproščanjem, je lahko neučinkovit pri prevelikem odmerku paracetamola v oblikah s prirejenim/podaljšanim sproščanjem. Najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi kasneje, visoke koncentracije, zlasti po zaužitju velikih odmerkov, pa lahko vztrajajo več dni. Zato običajni protokoli za vzorčenje in zdravljenje, ki se uporabljajo pri obvladovanju prevelikega odmerjanja oblik s takojšnjim sproščanjem, niso primerni.

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

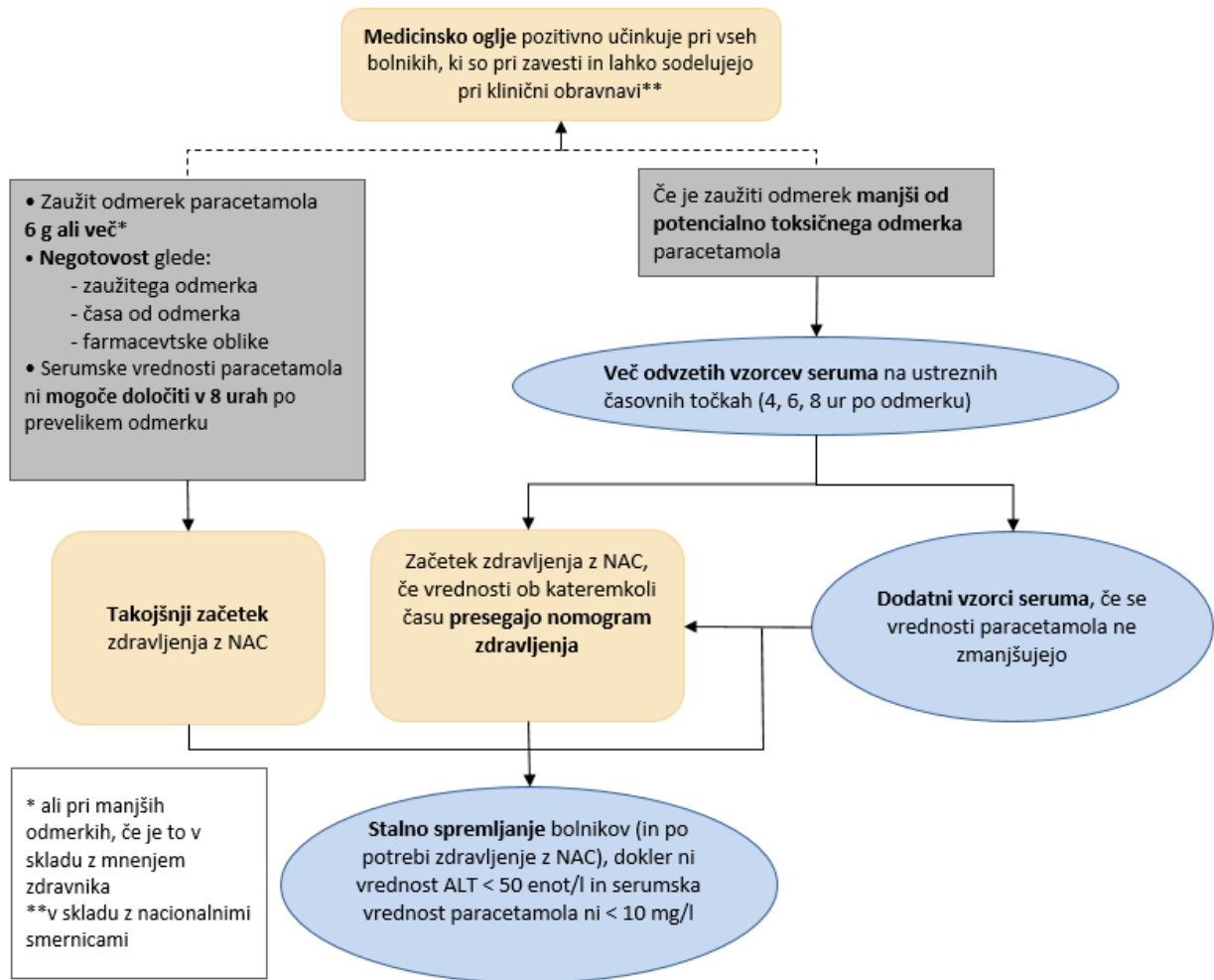
E-naslov: pharmacovigilance@krka.biz

S spoštovanjem,

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

Mojca Prah Klemenčič, mag. farm.
direktorica Regije Slovenija

Priloga



Slika 1 Algoritem zdravljenja za kombinacijo tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem v primeru prevelikega odmerjanja