

## **Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce**

### **Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem (tramadolijev klorid, paracetamol): odpoklic zdravila s trga zaradi zapletenosti obvladovanja tveganj v primeru prevelikega odmerjanja**

Spoštovani!

Krka, d. d., Novo mesto, vas v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) obvešča o priporočilih, povezanih z začasnim odvzemom dovoljenja za promet z zdravilom in odpoklicu zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem s trga, zaradi zapletenosti obvladovanja tveganj v primeru prevelikega odmerjanja.

Začasni odvzem dovoljenja za promet z zdravilom velja samo za zdravila v farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem in ne zajema zdravil s kombinacijo tramadolijevega klorida in paracetamola v farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem.

#### **Povzetek**

- Zaradi zapletenosti obvladovanja tveganj v primeru prevelikega odmerjanja se začasno odvzame dovoljenje za promet z zdravilom Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem.
- Posledice zaužitja prevelikega odmerka zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, so nepredvidljive. Najvišja koncentracija v plazmi se lahko pojavi kasneje, visoke koncentracije, zlasti po zaužitju velikih odmerkov, pa lahko vztrajajo več dni. Pojavijo se lahko dvojni vrhovi.
- Standardni postopki, 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.
- Pri pravilni uporabi zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, v skladu z navodilom za uporabo zdravila, ni zapletov, zato lahko bolnik s preostalimi tabletami varno nadaljuje predpisano zdravljenje (za odobrene indikacije in v skladu s priporočenim odmerjanjem). Ko zdravilo Doreta® SR ne bo več na voljo in bolnik porabi zaloge zdravila s podaljšanim sproščanjem, naj se zdravnik z bolnikom pogovori o ustrezni zamenjavi z zdravilom s takojšnjim sproščanjem ali uvedbi druge primerne protibolečinske terapije.

## Prilagoditev zdravljenja

- Dokler bo zdravilo s podaljšanim sproščanjem še na voljo, je treba ustrezno prilagoditi standardne postopke za obvladovanje prevelikega odmerjanja zdravila Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem.
- Če je znano ali sumite, da je bil odmerek  $\geq 6$  g paracetamola (ali  $\geq 150$  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 jemanja odmerka znan, je treba vzeti več vzorcev seruma v ustreznih presledkih (npr. 4, 6 in 8 ur po odmerku). Če se koncentracija paracetamola ustrezno ne zmanjšuje, je treba odvzeti še dodatne vzorce. Če serumske vrednosti paracetamola ob kateremkoli času presegajo nomogram zdravljenja, je treba začeti zdravljenje z antidotom (NAC).
- Če čas jemanja odmerka ni znan ali v 8 urah po prevelikem odmerku ni mogoče določiti serumske vrednosti paracetamola, je priporočljivo, da se zdravljenje z antidotom (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 kot 100 enot/l), in ga nadaljevati, dokler raven paracetamola ni pod mejo zaznavnosti (ali 10 mg/l) ali dokler vrednost ALT ne pade pod 100 enot/l.
- Antidot se odmerja v skladu s priporočili slovenskega centra za zastrupitve.

### Kontaktne podatki

Univerzitetni klinični center Ljubljana,  
Interna klinika,  
Center za klinično toksikologijo in farmakologijo,  
Zaloška cesta 7  
SI-1000 Ljubljana  
Telefon: + 386 (0)1 522 52 83  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
Spletna stran: <https://www.kclj.si>  
E-poštni naslov: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## Dodatne informacije o varnosti in priporočila

Pri uporabi paracetamola je glavno varnostno vprašanje povezano s hepatotoksičnimi učinki velikih, supraterepevtskih odmerkov, ki so lahko brez ustreznega zdravljenja usodni. 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, 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 tako od velikosti zaužitega odmerka kot tudi od dejavnikov tveganja pri bolnikih. Najpomembnejši dejavniki tveganja so starost, podhranjenost, pitje

alkohola, sočasno jemanje zdravil ali zeliščnih pripravkov, ki spodbujajo encimski sistem CYP 450 ali upočasnijo praznjenje želodca, kronična bolezen jeter in ledvična insuficienca (z zvišano ravniyo fosfatov).

Standardni postopek obvladovanja prevelikega odmerjanja, ki uporablja le Rumack-Matthewov nomogram (ali njegove različice) in temelji na oblikah s takojšnjim sproščanjem, je lahko neučinkovit pri prevelikem odmerjanju paracetamola v oblikah s prirejenim/podaljšanim sproščanjem. Najvišja plazemska koncentracija se lahko pojavi kasneje, visoke koncentracije, zlasti po zaužitih velikih odmerkih, 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.

**Bolniki, ki se trenutno zdravijo z zdravilom Doreta® SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, lahko s preostalimi tabletami varno nadaljujejo predpisano zdravljenje (za odobrene indikacije in v skladu s priporočenim odmerjanjem). Po porabi zaloge zdravila s podaljšanim sproščanjem jih je treba varno preusmeriti na zdravljenje z obliko zdravila s takojšnjim sproščanjem ali drugo primerno protibolečinsko terapijo.**

### **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 v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjeni obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

### **Kontaktne podatke družbe**

Če imate dodatna vprašanja ali potrebujete več informacij o zdravilu, se lahko obrnete na 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](mailto:pharmacovigilance@krka.biz)

S spoštovanjem,

Lili Voušek, mag. farm.  
kontaktna oseba za farmakovigilanco  
Regija Slovenija

Mojca Prah Klemenčič, mag. farm.  
direktorica Regije Slovenija