

FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

Doreta SR 75 mg/650 mg retard tabletta – a túladagolás kezelési protokolljának módosítása

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

A KRKA, d.d., Novo mesto az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel (OGYÉI) egyetértésben tájékoztatni szeretné Önt a Doreta SR 75 mg/650 mg retard tabletta okozta túladagolási esetek kezelésére vonatkozó irányelvek módosításairól.

Összefoglalás

- A Doreta SR 75 mg/650 mg retard tablettával történő túladagolás következményei kiszámíthatatlanok. Később alakulhat ki a maximális plazmaszint és a nagy koncentráció – különösen nagyobb adagok bevétele után – **több napig is fennálhat. A plazmaszint kétszeri tetőzése is előfordulhat.**
- Az azonnali hatóanyag-leadású (IR – immediate-release) paracetamol készítmények túladagolásának kezelésére vonatkozó, jól bevált terápiás irányelvek **nem feltétlenül eredményesek a nyújtott hatóanyag-leadású (SR – sustained-release) paracetamol túladagolásának kezelésében.**
- Ha a helyileg érvényes kezelési protokoll indikálja, orvosi szenet kell beadni.
- Antidótum (általában N-acetilcisztein [NAC]) kezelés szükséges minden beteg esetében, amennyiben:
 - a bevitt dózis meghaladja a 10 g-ot (gyermekeknél a 150 mg/ttkg-ot), illetve ennél alacsonyabb dózis esetén is alkalmazható a nemzeti irányelvek és az orvos klinikai megítélése alapján;
 - a bevitt paracetamol dózis <10 g és ismert, hogy mennyi idő telt el a bevétel óta, de a szérumban a paracetamol koncentrációja meghaladja az adott időpontra vonatkozó kezelési nomogramon szereplő koncentrációt;
 - a bevitt adag, a gyógyszerforma, vagy a bevétel ideje nem állapítható meg bizonyossággal;
 - nem lehet paracetamol-koncentráció mérést végezni a bevételtől számított 8 órán belül.
- Az antidótummal végzett kezelés **bizonyos esetekben a szokásos 21 órás NAC protokollon túl is folytatandó** (lásd alább).
- A tramadol túladagolást a megállapított protokolloknak megfelelően kell kezelni. **Figyelembe kell venni, hogy a Doreta SR tabletta nyújtott hatóanyag-leadású tramadolt tartalmaz** (vagyis ismételt naloxon adagok alkalmazására lehet szükség).
- Amennyiben a Doreta SR 75 mg/650 mg retard tablettát a kísérőiratokban leírtak szerint alkalmazzák, a májkárosodás kockázata minimális és hasonló az IR tramadol/paracetamol készítményekéhez.

A nyújtott hatóanyag-leadású Doreta SR retard tablettá túladagolásának kezelése

Megerősített vagy feltételezett túladagolás esetén haladéktalanul sürgősségi kezelést és szakorvosi ellátást kell kezdeményezni. A késleltetett májkárosodás kockázata miatt ez olyan esetekre is érvényes, amikor a betegnél nem észlelhetők a túladagolás tünetei vagy jelei. **A helyileg kijelölt toxikológiai centrum (Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztatói Szolgálat [ingyenesen hívható zöld szám :+36 80 20 11 99, e-mail: ettsz@nnk.gov.hu] vagy a Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet Sürgősségi Betegellátó Osztály és Klinikai Toxikológia (telefonszám:+36 1 321 5215), illetve 18 év alatti beteg esetén a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Toxicológia Osztály [telefonszám: 061 459 9100/1113]) tanácsát kell kérni a kezeléshez.**

Ha a helyileg érvényes kezelési protokoll indikálja, orvosi szemet kell beadni. A beteg beérkezése után a lehető leghamarabb be kell adni az első adagot, majd az első adag után 4–6 órával a második adagot.

A Doreta SR 75 mg/650 mg retard tablettá túladagolása esetén meg kell fontolni a szokásos kezelési protokoll alábbi módosításait:

- Ha a bevitt paracetamol dózis feltételezetten meghaladja a 10 g-ot (vagy gyermekek esetében ≥ 150 mg/testtömegkilogramm), vagy ha a dózis nem ismert – a paracetamol kezdeti szérumszintjétől függetlenül – **azonnal meg kell kezdeni az antidótum adását.** Módosított hatóanyag-leadású készítmény okozta akut túladagoláskor a bevételt követően akár 24 óra is eltelhet a paracetamol csúcskoncentráció kialakulásáig.
- Abban az esetben, ha < 10 g paracetamol került a beteg szervezetébe és ismert a bevétel óta eltelt idő, megfelelő időközönként (például 4, 6 és 8 órával a bevétel után) **több szérummintát kell venni a paracetamol szérumszintjének meghatározására.** További minták vételét is meg kell fontolni, ha a paracetamol szérumszintje nem csökken megfelelően alacsony szintre. **Antidótum (általában NAC) kezelést kell indítani, ha a szérumszint paracetamol koncentrációja bármelyik időpontban meghaladja a terápiás nomogramon szereplő értéket,** vagyis a bevételt követő 4 óra múlva a $650 \mu\text{mol/l-t}$, 6 óra múlva a $450 \mu\text{mol/l-t}$, 8 óra múlva a $325 \mu\text{mol/l-t}$ vagy 12 óra és 18 óra múlva a $160 \mu\text{mol/l-t}$.
- Amennyiben a bevétel óta eltelt idő nem ismert, vagy a paracetamol szérumszintje nem állapítható meg a túladagolást követő 8 órán belül, akkor javasolt – a paracetamol szérumszint-meghatározás eredményének bevétele nélkül – **megkezdeni az antidótum (általában NAC) adását.**
- A megkezdett NAC-kezelést **az első, 21 órás NAC protokollon túl is folytatni kell,** ha a paracetamolszint a kimutathatósági határérték fölé marad (vagy magasabb 10 mg/l-nél), vagy ha az ALT szint emelkedik (100 IU/l fölé), és mindaddig folytatni kell, amíg a paracetamol szint a kimutathatósági határérték (vagy 10 mg/l) alá, vagy amíg az ALT szint 100 IU/l alá csökken.
- Az antidótumot az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztatói Szolgálat (ingyenesen hívható zöld szám: +36 80 20 11 99, e-mail: ettsz@nnk.gov.hu) vagy a Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet Sürgősségi Betegellátó Osztály és Klinikai Toxikológia (telefonszám: +36 1 321 5215), illetve 18 év alatti beteg esetén a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Toxicológia Osztály (telefonszám: +36 1 459 9100/1113) ajánlásának megfelelően kell adagolni.
- **A tramadol túladagolást az érvényes protokolloknak megfelelően kell kezelni.** Figyelembe kell venni, hogy a retard gyógyszerformájú Doreta SR tablettá nyújtott hatóanyag-leadású tramadolt tartalmaz (vagyis ismételt naloxon adagok alkalmazására lehet szükség).

Nyújtott hatóanyag-leadású tramadol/paracetamol gyógyszerforma túladagolására vonatkozó kezelési algoritmus megtalálható a DHPC mellékletében (1. ábra).

A gyógyszerbiztonsági aggályok háttere

A paracetammal kapcsolatos fő biztonsági aggály a túladagolást követő májtoxicitás, amely megfelelő kezelés hiányában akár halálos kimenetelű lehet. A paracetamol a szándékos önkárosítás során használt leggyakoribb gyógyszer.

A Svéd Toxikológiai Tájékoztatói Központ a 2009 és 2015 közötti időszakban módosított hatóanyag-leadású (MR), monokomponensű paracetamol készítmény szedése során bekövetkezett 53 akut túladagolós eset retrospektív farmakokinetikai és klinikai elemzése során úgy találta, hogy a dózis növekedése késleltetett csúcs(oka)t és/vagy több csúcsot mutató elhúzódo felszívódást eredményezett. Ebből arra következtettek, hogy az elsődlegesen az azonnali hatóanyag-leadású (IR) készítmények túladagolására kidolgozott standard terápiás protokoll az esetek többségében az MR túladagolás kezelésére elégtelen volt. Ilyenkor a NAC dózisának növelésére lehet szükség, azonban az optimális adagolást nem határozták meg. Egy hasonló ausztrál esetsorozat eredményei megerősítették ezeket az eredményeket.

A paracetamol okozta májtoxicitás kockázata a dózistól függ, de emellett a betegek kockázati tényezői is befolyásolják. A fő kockázati tényezők az életkor, az alultápláltság, az alkoholfogyasztás, a CYP450 rendszert stimuláló vagy a gyomorürülést késleltető más gyógyszerekkel vagy gyógynövény készítményekkel történő egyidejű alkalmazás, a krónikus májbetegség, valamint az egyidejűleg fennálló veseelégtelenség (amely megnövekedett foszfátszinttel jár).

A standard terápiás protokoll, amely kizárólag a standard paracetamol gyógyszerformákra vonatkozó Rumack–Matthew nomogramot (vagy ennek változatait) használja, nem feltétlenül hatékony a módosított hatóanyag-leadású paracetamol gyógyszerformák túladagolása esetén. Előfordulhat, hogy a maximális plazmakoncentráció később tetőzik, és a magas koncentráció több napon át is fennálhat, különösen nagy dózisok bevétele után. Emiatt az azonnali hatóanyag-leadású készítményekkel történt túladagolás ellátása során alkalmazott mintavételi protokollok és terápiás ajánlások nem megfelelőek.

Felhívás a mellékhatások bejelentésére

Kérjük, hogy a gyógyszer alkalmazásával összefüggésbe hozható bármely feltételezett mellékhatást jelentse az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetnek (OGYÉI) a www.ogyei.gov.hu honlapon megtalálható online bejelentő-felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatásbejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu), levélben (OGYÉI, 1372 Budapest, Pf. 450), vagy faxon (+36 1 886 9472).

Forgalmazói elérhetőségek

Amennyiben további kérdései vannak, vagy még több információra lenne szüksége a készítménnyel kapcsolatban, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a KRKA magyarországi képviselőjével az alábbi elérhetőségeken:

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6., 3. torony, 6. emelet
Telefon: +36 1 355 84 90
Telefax: +36 1 214 9520
Mellékhatás-bejelentés: pharmacovigilance.hu@krka.biz
További információ kérése esetén: info.hu@krka.biz

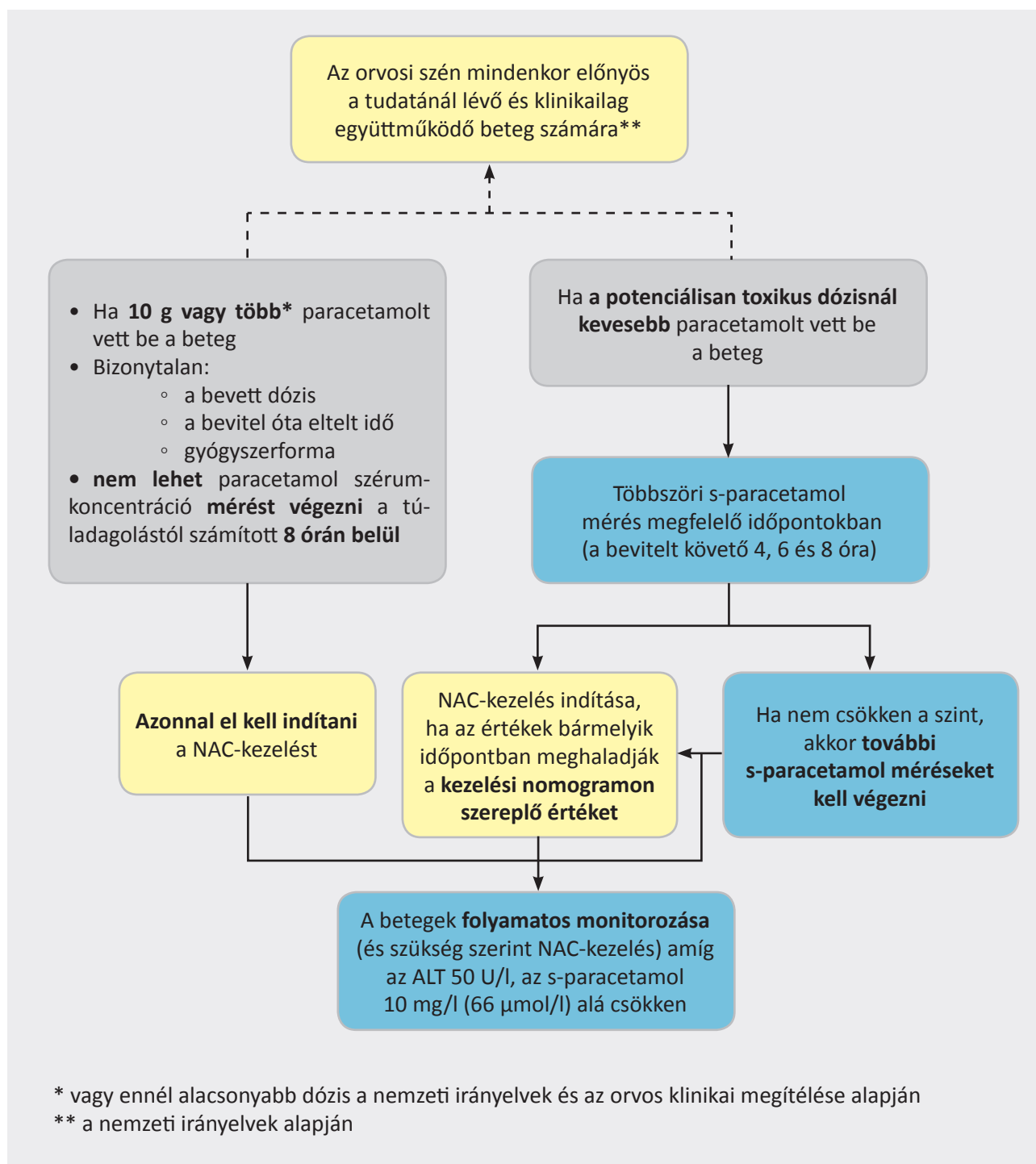
Tisztelettel:



Dr. Baffy Zsolt
Farmakovigilanciáért felelős
nemzeti kapcsolattartó

Budapest, 2021. február 09.

Melléklet



1. ábra Kezelési algoritmus a nyújtott hatóanyag-leadású tramadol/paracetamol gyógyszerformához.