

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Doreta i Doreta SR (*Tramadoli hydrochloridum* + *Paracetamolum*)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Doreta i Doreta SR. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Doreta i Doreta SR w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Doreta i Doreta SR

Charakterystyka produktu leczniczego Doreta i Doreta SR oraz ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Doreta i Doreta SR powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Doreta i Doreta SR.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Doreta i Doreta SR zarejestrowany do stosowania w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera *Tramadoli hydrochloridum* + *Paracetamolum* jako substancję czynną, podawany jest doustnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Doreta i Doreta SR, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Doreta i Doreta SR wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku produktu leczniczego Doreta i Doreta SR powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Doreta i Doreta SR są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Doreta i Doreta SR to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Doreta i Doreta SR. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

W przypadku postaci tramadolu/paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu (Doreta) nie zidentyfikowano żadnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Brak
Istotne potencjalne ryzyka	Brak
Brakujące informacje	Brak

W przypadku postaci tramadolu/paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR) zostały zidentyfikowane następujące zagrożenia.

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Hepatotoksyczność u pacjentów z istniejącymi wcześniej schorzeniami wątroby lub stosujących duże dawki • Przedawkowanie • Uzależnienie, tolerancja, nadużywanie
Istotne potencjalne ryzyka	• Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi
Brakujące informacje	• Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

W przypadku postaci tramadolu/paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu (Doreta) nie zidentyfikowano żadnych istotnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Dotyczy tylko postaci tramadolu/paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR):

Hepatotoksyczność u pacjentów z istniejącymi wcześniej schorzeniami wątroby lub stosujących duże dawki	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Rozdziały ChPL: • 4.2 z ostrzeżeniem o przeciwwskazaniu do stosowania leku Doreta SR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami. • 4.3, przeciwwskazaniem są ciężkie zaburzenia czynności wątroby. • 4.4 z ostrzeżeniem o przeciwwskazaniu do stosowania leku Doreta SR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku umiarkowanej niewydolności należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami. Ponadto zamieszczono ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia toksycznego działania na wątrobę w przypadku przedawkowania, biorąc pod uwagę charakter produktu o przedłużonym uwalnianiu. • 4.8 zawiera zwiększenie aktywności aminotransferaz jako działanie niepożądane. • 4.9, uwzględnione jest uszkodzenie wątroby jako skutek przedawkowania. Ponadto zamieszczono informacje dotyczące grup pacjentów o podwyższonym ryzyku toksycznego działania paracetamolu oraz możliwości opóźnienia wystąpienia i kulminacji objawów klinicznych uszkodzenia wątroby po przedawkowaniu postaci o przedłużonym uwalnianiu. Rozdziały ulotki: • 2 z informacją kiedy nie stosować leku Doreta SR lub o konieczności zachowania ostrożności podczas stosowania leku w przypadku choroby wątroby. Ponadto, ostrzeżenie o możliwości uszkodzenia wątroby w przypadku przedawkowania paracetamolu. • 3, z informacją jak stosować lek Doreta SR w przypadku ciężkiej choroby wątroby (niewydolności). Ponadto, zawarta jest informacja o możliwości nieodwracalnego uszkodzenia wątroby spowodowanego przedawkowaniem. • 4, z informacją o podwyższeniu aktywności enzymów wątrobowych jako działaniu niepożądanym

	Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: • Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku przedawkowania w celu zminimalizowania ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby zawarte są w punkcie 4.9 ChPL. Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: • Punkt 4.4 ChPL zaleca stosowanie antidotum tak szybko, jak to możliwe po przedawkowaniu. • Punkt 4.9 ChPL zawiera zalecenia dotyczące leczenia przedawkowania, które odnoszą się wyłącznie do paracetamolu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Opakowanie: Ostrzeżenie, aby podczas przyjmowania produktu leczniczego Doreta SR nie stosować innych leków wydawanych bez recepty, zawierających paracetamol. W przypadku przedawkowania należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze. Wielkość opakowania: Istnieją różne wielkości opakowań i lekarz prowadzący może przepisać odpowiednią wielkość opakowania produktu leczniczego Doreta SR biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób i możliwość niewłaściwego użycia. W Polsce wielkość opakowania jest ograniczona do maksymalnie 30 tabletek. Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: <i>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia, którzy prawdopodobnie przepisują produkt Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu.</i> <i>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia którzy prawdopodobnie będą leczyć pacjentów lub otrzymają zapytania dotyczące przedawkowania paracetamolu.</i>
Dodatkowe aktywności	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem

związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	farmakoterapii: KKLR412020 - Badanie aktywnego nadzoru nad przedawkowaniem postaci tramadolu/paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu w celu oceny skuteczności środków mających na celu zmniejszenie ryzyka hepatotoksyczności po przedawkowaniu produktu leczniczego Doreta SR. Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.
--	---

Przedawkowanie	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe informowanie o ryzyku: Rozdziały ChPL 4.2, zawierający zalecenia dla lekarzy dotyczące przepisywania odpowiedniej wielkości opakowania Doreta SR biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób oraz możliwość niewłaściwego użycia. 4.4 z ostrzeżeniem, aby nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej i nie stosować jednocześnie żadnych innych produktów zawierających paracetamol lub tramadol bez nadzoru lekarza. Ponadto zamieszczono informację o przedłużonym wchłanianiu paracetamolu, co powoduje opóźnioną hepatotoksyczność. 4.5 z informacją o jednoczesnym stosowaniu innych pochodnych opioidowych, które zwiększają ryzyko wystąpienia depresji oddechowej w przypadku przedawkowania. 4.8 jako działanie niepożądane wymienia nadużywanie i uzależnienie od leku. 4.9, gdzie przedstawiono objawy przedawkowania oraz wytyczne dotyczące leczenia w grupach zwiększonego ryzyka toksyczności paracetamolu. Rozdziały ulotki 2, w którym zawarto ostrzeżenie przed przyjmowaniem innych leków, w tym innych leków zawierających tramadol lub paracetamol, w celu uśmierzania bólu bez nadzoru lekarza. Może to prowadzić do przedawkowania. Ponadto zawarto środki ostrożności dotyczące różnych schematów dawkowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz zalecenie, aby nie stosować większych dawek niż przepisane przez lekarza. Uwzględniono również

Przedawkowanie	
	potencjalne skutki przedawkowania oraz sposoby rozpoznawania uszkodzenia wątroby. • 3, przy czym uwzględnione są potencjalne objawy i skutki przedawkowania oraz sposoby rozpoznawania uszkodzenia wątroby. Dodatkowo dołączona jest instrukcja, co robić w przypadku przyjęcia większych dawek. • 4, który wymienia uzależnienie od leku jako działanie niepożądane. Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: • Zalecenia dotyczące sposobu rozpoznawania i postępowania w przypadku przedawkowania w celu zminimalizowania ryzyka poważnych następstw zawarto w punktach 4.9 ChPL Rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka, zalecające określone środki kliniczne w celu przeciwdziałania ryzyku: • Punkt 4.4 ChPL zaleca stosowanie antidotum tak szybko, jak to możliwe po przedawkowaniu. • Punkt 4.9 ChPL zawiera zalecenia dotyczące leczenia przedawkowania, które odnoszą się wyłącznie do paracetamolu w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Opakowanie: Ostrzeżenie, aby podczas przyjmowania produktu leczniczego Doreta SR nie stosować innych leków wydawanych bez recepty, zawierających paracetamol. W przypadku przedawkowania należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze. Wielkość opakowania: Istnieją różne wielkości opakowań i lekarz prowadzący może przepisać odpowiednią wielkość opakowania produktu leczniczego Doreta SR biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób i możliwość niewłaściwego użycia. W Polsce wielkość opakowania jest ograniczona do maksymalnie 30 tabletek.

Przedawkowanie	
	Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka (dotyczą tylko postaci o przedłużonym uwalnianiu): <i>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia którzy prawdopodobnie przepisują produkt Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu.</i>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: KKLR412020 - Badanie aktywnego nadzoru nad przedawkowaniem postaci tramadolu/paracetamolu o przedłużonym uwalnianiu w celu oceny skuteczności środków mających na celu zmniejszenie ryzyka hepatotoksyczności po przedawkowaniu produktu leczniczego Doreta SR. Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Uzależnienie, tolerancja, nadużywanie	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Rozdziały ChPL: 4.2, przy czym zaleca się stosowanie najmniejszej skutecznej dawki o działaniu przeciwbólowym. Ponadto zawarto zalecenia, aby nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej ani nie podawać produktu Doreta SR dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne. Dodatkowo zamieszczono ostrzeżenie o konieczności regularnego monitorowania w przypadku konieczności wielokrotnego stosowania lub długotrwałego leczenia produktem Doreta SR. Dołączono również zalecenia dla lekarzy dotyczące przepisywania odpowiedniej wielkości opakowania Doreta SR, biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób i możliwość niewłaściwego użycia. 4.3, z informacją, że produkt Doreta SR jest przeciwwskazany w przypadku ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami

	przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi. • 4.4 z ostrzeżeniem, aby nie przekraczać maksymalnej dawki dobowej i nie stosować jednocześnie żadnych innych produktów zawierających paracetamol (w tym dostępnych bez recepty) lub chlorowoderek tramadolu bez nadzoru lekarza. Ponadto ostrzega się, że może dojść do rozwoju tolerancji, fizycznego i psychicznego uzależnienia, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych, oraz że należy regularnie kontrolować kliniczną potrzebę stosowania leków przeciwbólowych. Ponadto zawarto zalecenie, aby u pacjentów uzależnionych od opioidów oraz u pacjentów u których w przeszłości wystąpiło uzależnienie lekowe lub, którzy nadużywali leków, leczenie należy stosować tylko przez krótki okres i pod nadzorem medycznym. Dodatkowo zamieszczono informacje na temat objawów reakcji odstawiennych. • 4.8 jako działanie niepożądane wymienia nadużywanie i uzależnienie od leku. Rozdziały ulotki: • 2, informuje aby nie stosować leku Doreta SR w ostrym zatruciu alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi lub innymi lekami psychotropowymi (lekami mogącymi wpływać na nastrój i emocje). Ponadto zaleca się szczególną ostrożność u pacjentów uzależnionych od jakichkolwiek innych leków stosowanych w celu uśmierzania bólu. Dołączono zalecenie, aby nie przyjmować leku Doreta SR z innymi lekami zawierającymi paracetamol lub tramadol. Dołączono również ostrzeżenie, aby nie przyjmować leku Doreta SR z innymi lekami zawierającymi paracetamol lub tramadol oraz aby nie stosować dawek większych niż zalecane. • 3, z zaleceniem nieprzekraczania maksymalnej dawki dobowej i przyjmowania tabletek przez możliwie najkrótszy okres. • 4, gdzie wymieniono nadużywanie i uzależnienie od narkotyków jako działania niepożądane. Wielkość opakowania: Istnieją różne wielkości opakowań i lekarz prowadzący może przepisać odpowiednią wielkość opakowania produktu leczniczego Doreta SR biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób i możliwość niewłaściwego użycia. W Polsce wielkość opakowania jest ograniczona do maksymalnie 30 tabletek.
--	--

	Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: <i>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia którzy prawdopodobnie przepisują produkt Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu.</i>
--	---

Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe informowanie o ryzyku: Rozdziały ChPL: • 4.1 z informacją o wskazaniach • 4.2 z tymi samymi informacjami, co w punkcie 4.1 oraz dodatkowymi informacjami dotyczącymi dawkowania, w tym konieczności indywidualizacji dawkowania i maksymalnej dawki dobowej oraz zalecenia, aby nie stosować produktu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ponadto przedstawiono sposób podawania i dostosowanie leczenia u pacjentów z określonymi chorobami współistniejącymi. • 4.3, przedstawione są przeciwwskazania • 4.4 z ostrzeżeniem, aby nie przekraczać dawki maksymalnej lub stosować Doreta SR u dzieci w wieku poniżej 12 lat oraz aby nie stosować jednocześnie żadnych innych produktów zawierających paracetamol lub tramadol lub leków uspokajających. Ponadto dołączono ostrzeżenie przed stosowaniem u pacjentów z określonymi chorobami współistniejącymi. • 4.5, jednoczesne stosowanie z określonymi lekami jest przeciwwskazane, niezalecane lub zalecana jest ostrożność. • 4.6 z informacją, że produkt nie powinien być stosowany w ciąży oraz z ostrzeżeniem dotyczącym karmienia piersią. Rozdziały ulotki: • 1 z informacją o wskazaniach i docelowej grupie wiekowej. • 2, w którym przedstawiono przeciwwskazania oraz stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią. Ponadto zamieszczono ostrzeżenie dotyczące stosowania leku Doreta SR u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi lub przyjmujących

	jednocześnie inne leki. 3 z informacją jak stosować lek Doreta SR. Ponadto zamieszczono informację o niezalecaniu stosowania u dzieci poniżej 12 lat. Opakowania: Informacja o sposobie i drodze podania oraz ostrzeżenie, aby nie stosować żadnych innych leków zawierających paracetamol wydawanych bez recepty podczas stosowania leku Doreta SR. Kategoria dostępności: Lek wydawany na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: <i>Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia którzy prawdopodobnie przepisują produkt Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu.</i>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: KKLR402019 - Badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka i opisanie praktyk przepisywania produktu Doreta SR i połączenia tramadolu z paracetamolem w krajach europejskich. Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat	
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Rozdziały ChPL: 4.2 z informacją, że produkt powinien być stosowany u pacjentów w wieku 12 lat i starszych 4.4, gdzie podano dawkowanie u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Rozdziały ulotki: 1 i 3 z informacją, że produkt powinien być przyjmowany wyłącznie przez osoby dorosłe i młodzież w wieku powyżej 12 lat. Kategoria dostępności:

	Lek wydawany na receptę. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: <i>Brak</i>
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: KKLR402019 - Badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka i opisanie praktyk przepisywania produktu Doreta SR i połączenia tramadolu z paracetamolem w krajach europejskich. Patrz sekcja II.C - przegląd działań przewidywanych w ramach planu rozwoju po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nie dotyczy.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Dotyczy tylko tramadolu/paracetamolu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR):

- **KKLR402019 - Badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka i opisanie praktyk przepisywania produktu Doreta SR i połączeń tramadolu z paracetamolem w krajach europejskich.**

Cel badania:

Ostre przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym, najważniejsze, hepatotoksyczności, która może prowadzić do niewydolności wątroby i śmierci w ciągu kilku dni. Zmienione właściwości farmakokinetyczne paracetamolu spowodowane charakterem postaci sprawiają, że przedawkowanie paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu jest trudne do leczenia w sytuacjach nagłych przy użyciu standardowego antidotum w przypadku przedawkowania paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu.

W następstwie procedury arbitrażowej na podstawie art. 31 (EMA/H/A-31/1445) CMDh i PRAC zdecydowały, że korzyści wynikające z dłuższej działającego produktu nie przeważają nad powikłaniami związanymi z przedawkowaniem leku. W lutym 2018 roku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

produktów leczniczych zawierających paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu zostały zawieszone przez Komisję Europejską (C(2018) 1151 final). W konsekwencji produkt leczniczy Doreta SR został wycofany ze wszystkich rynków UE.

Komisja Europejska oświadczyła, że zniesienie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest możliwe, jeśli posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) mogą przedstawić dowody na poparcie proporcjonalnych, wykonalnych i skutecznych środków zapobiegających ryzyku przedawkowania i minimalizujących ryzyko uszkodzenia wątroby w następstwie celowe lub przypadkowe przedawkowanie produktów zawierających paracetamol o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Pytanie badawcze:

Celem tego badania jest opisanie praktyk przepisywania leków przed i po wdrożeniu środków minimalizacji ryzyka (*ang.* Risk Minimization Measure, RMM) dla produktu leczniczego Doreta SR (tj. zmiany w drukach informacyjnych, zmiany w opakowaniu produktu i rozpowszechnianie *komunikatu dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia* [DHPC]).

Podstawowy cel:

Opisanie zastosowania produktu Doreta SR oraz połączenia tramadolu z paracetamolem o ustalonej dawce (*ang.* fixed dose combinations, FDCs), o natychmiastowym uwalnianiu, przed i po rozpowszechnianiu środków minimalizacji ryzyka (RMM) w 3 krajach europejskich.

Dodatkowe cele:

- Opisanie cech demograficznych pacjentów, którym przepisano produkt leczniczy Doreta SR i połączenia tramadolu z paracetamolem o ustalonej dawce, o natychmiastowym uwalnianiu (FDCs) (Doreta) przed i po wdrożeniu środków minimalizacji ryzyka (RMM).
 - Opisanie charakterystyk lekarzy przepisujących produkt leczniczy Doreta SR i połączenie tramadolu z paracetamolem o ustalonej dawce, o natychmiastowym uwalnianiu (FDCs) (Doreta) , przed i po wdrożeniu środków minimalizacji ryzyka (RMM).
-
- **KKLR412020. Aktywny nadzór nad przedawkowaniem preparatu tramadolu z paracetamolem, postaci o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR).**

Cel badania:

Ostre przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, z których główne dotyczy hepatotoksyczności, ponieważ może ono prowadzić do niewydolności wątroby i śmierci. Duże przedawkowanie paracetamolu o zmodyfikowanym uwalnianiu może skutkować wydłużonym i nieprzewidywalnym schematem wchłaniania paracetamolu. Standardowe wytyczne dotyczące leczenia w przypadku przedawkowania paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu nie zostały opracowane dla dłuższych okresów wchłaniania. Proponuje się kilka środków minimalizacji ryzyka (RMM) mających na celu zmniejszenie ryzyka przedawkowania oraz ryzyka hepatotoksyczności po przedawkowaniu, w celu rozwiązania tego problemu.

Ogólnym celem tego badania jest uzyskanie danych dotyczących skuteczności proponowanych środków kontroli ryzyka na poparcie pozytywnego profilu bezpieczeństwa połączenia tramadolu chlorowodorku z paracetamolem 75/650 mg, tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR).

Pytanie badawcze:

Pytanie badawcze dotyczy charakterystyki przedawkowania obserwowanego produktu leczniczego (OMP) z uwzględnieniem częstości, współistniejących czynników wpływu, charakterystyki demograficznej populacji, ekspozycji na lek w przypadkach ostrego przedawkowania, strategii terapeutycznej i wyników. Stwierdza się: Jaka jest charakterystyka ostrych zatruc przy przedawkowaniu obserwowanego produktu leczniczego (OMP)?

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

Oszacowanie całkowitej liczby przypadków przedawkowania połączenia tramadolu chlorowodorku z paracetamolem 75/650 mg, tabletek o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR) i wskaźnika poważnych następstw przypadków przedawkowania w odniesieniu do łącznej liczby przypadków przedawkowania.

Drugorzędowe punkty końcowe:

Opis:

- parametrów demograficznych
- parametrów życiowych
- chorób współistniejących
- leczenia skojarzonego
- narażenia na działanie leku i cech klinicznych/laboratoryjnych
- charakterystyki terapii
- wyników

u pacjentów, którzy przedawkowali połączenie tramadolu chlorowodorku z paracetamolem 75/650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Doreta SR).