

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲

Doreta[®] SR, 75 mg/650 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: tramadol/paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 75 mg tramadol-hidrohlorida i 650 mg paracetamola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Tablete sa produženim oslobađanjem: ovalne, bikonveksne, dvoslojne film tablete, bele do skoro bele boje sa jedne strane i svetlo-žute boje sa suprotne strane, sa tamnim tačkama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Doreta SR je indikovao za simptomatsku terapiju umerenih do jakih bolova, kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina ili starije.

Upotreba leka Doreta SR treba da bude ograničena na pacijente kod kojih se smatra da lečenje umerenog do jakog bola zahteva kombinaciju tramadola i paracetamola (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina ili stariji)

Upotreba leka Doreta SR treba da bude ograničena na pacijente kod kojih se smatra da lečenje umerenog do jakog bola zahteva kombinaciju tramadola i paracetamola.

Dozu treba prilagoditi individualno, svakom pacijentu posebno, prema jačini bolova i odgovoru pacijenta. Generalno, treba odabrati najnižu efektivnu dozu za analgeziju.

Preporučuje se početna doza jedna ili dve tablete leka Doreta SR (što odgovara 75 mg ili 150 mg tramadol-hidrohlorida i 650 mg ili 1300 mg paracetamola). Dodatne doze se mogu uzimati ako je potrebno, ali se ne sme prekoračiti 4 tablete dnevno (što odgovara 300 mg tramadol-hidrohlorida i 2600 mg paracetamola).

Interval doziranja ne sme da bude manji od dvanaest sati.

Lek Doreta SR se ne sme ni pod kakvim okolnostima koristiti duže nego što je neophodno (takođe videti odeljak 4.4). Ako je potrebna ponovljena ili dugotrajna terapija lekom Doreta SR, zbog prirode i težine bolesti, onda se mora uspostaviti pažljivo, redovno praćenje stanja pacijenta (sa prekidima terapije, kada je moguće), da bi se procenilo da li je nastavak terapije neophodan.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost upotrebe leka Doreta SR nisu utvrđene kod dece mlađe od 12 godina. Zbog toga se primena u ovoj populaciji ne preporučuje.

Stariji pacijenti

Podešavanje doze obično nije neophodno kod pacijenata starosti do 75 godina bez klinički manifestovane insuficijencije jetre ili bubrega. Kod pacijenata starijih od 75 godina eliminacija može biti produžena. Zbog toga, ukoliko je neophodno interval doziranja se mora produžiti u skladu sa potrebama pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega eliminacija tramadola može biti produžena. Kod ovih pacijenata treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja u skladu sa potrebama pacijenta.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre eliminacija tramadola je produžena. Kod ovih pacijenata treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja u skladu sa potrebama pacijenta (videti odeljak 4.4). Zbog prisustva paracetamola lek Doreta SR ne sme se primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Način primene

Oralna upotreba.

Tablete se moraju progutati cele, sa dovoljnom količinom tečnosti. Ne smeju se lomiti ni žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivne supstance, tramadol ili paracetamol, ili bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1),
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnotičkim lekovima, analgeticima koji deluju centralno, opioidima ili psihotropnim lekovima,
- lek Doreta SR se ne sme primenjivati kod pacijenata koji dobijaju inhibitore monoaminooksidaze ili u periodu od dve nedelje nakon njihove obustave (videti odeljak 4.5),
- teško hepatičko oštećenje,
- epilepsija koja nije kontrolisana terapijom (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

- Kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete dnevno leka Doreta SR. Da bi se izbeglo nenamerno predoziranje, pacijente treba savetovati da ne uzimaju više od preporučene doze i da istovremeno ne koriste bilo koje druge lekove koji sadrže paracetamol (uključujući i one koji se mogu dobiti bez lekarskog recepta) ili tramadol-hidrohlorid bez saveta lekara.
- Kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <10 mL/min) ne preporučuje se upotreba leka Doreta SR.
- Lek Doreta SR se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim hepatičkim oštećenjem (videti odeljak 4.3). Opasnost od predoziranja paracetamolom je veća kod pacijenata sa necirotičnim alkoholnim oboljenjem jetre. U slučajevima umerenog oštećenja treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja.
- Kod teške respiratorne insuficijencije ne preporučuje se upotreba leka Doreta SR.
- Tramadol nije pogodan za upotrebu kao lek zamene kod pacijenata zavisnih od opioida. Iako je agonist opioida, tramadol ne može da suzbije apstinencijalne simptome obustave morfina.
- Zabeležene su konvulzije kod pacijenata lečenih tramadolom koji su bili podložni epileptičnim napadima ili kod onih koji su uzimali druge lekove koji snižavaju prag napada, pre svega selektivne inhibitore preuzimanja serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, analgetike koji deluju centralno ili lokalnu anesteziju. Pacijente sa epilepsijom kontrolisanom terapijom ili pacijente koji su podložni napadima treba

lečiti lekom Doreta SR samo ako postoje obavezujuće okolnosti. Konvulzije su bile zabeležene kod pacijenata koji su dobijali tramadol u okviru preporučene doze. Rizik se može povećati kada se prekorači maksimalna preporučena doza tramadola.

- Istovremena primena agonista-antagonista opioida (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Mere opreza pri upotrebi leka

Može da dođe do tolerancije i fizičke i/ili psihološke zavisnosti čak i pri terapijskim dozama leka. Redovno treba razmatrati kliničku potrebu za analgetsko lečenje (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata zavisnih od opioida i pacijenata sa istorijom zloupotrebe lekova i zavisnošću, lečenje mora biti kratkotrajno i pod medicinskim nadzorom.

Lek Doreta SR treba oprezno koristiti kod pacijenata sa povredom lobanje, kod pacijenata sklonih konvulzivnom poremećaju, kod poremećaja bilijarnog trakta, u stanju šoka, kod izmenjenog stanja svesti usled nepoznatih razloga, kod onih sa problemima koji utiču na respiratorni centar ili respiratornu funkciju, ili kod pacijenata sa povećanim intrakranijalnim pritiskom.

Kod nekih pacijenata predoziranje paracetamolom može da izazove toksična dejstva na jetru.

U terapijskim dozama pa čak i nakon kratkotrajne primene, tramadol ima potencijal da prouzrokuje simptome obustave leka, slične onima nakon upotrebe opijata (videti odeljak 4.8). Simptomi obustave se mogu izbeći postepenim smanjivanjem doze leka, naročito nakon duže upotrebe. Retko su bili zabeleženi slučajevi zavisnosti i zloupotrebe (videti odeljak 4.8).

U jednoj studiji je zabeleženo da je primena tramadola tokom opšte anestezije sa enfluranom i azotnim oksidom pojačala intraoperativni odgovor. Dok ne budu dostupni detaljni podaci, treba izbegavati primenu tramadola tokom lakših anestezija.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena je kontarindikovana sa:

- *Neselektivnim MAO inhibitorima*

Rizik od serotoninergičkog sindroma: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- *Selektivnim-A MAO inhibitorima*

- Ekstrapolacija od neselektivnih MAO inhibitora.

Rizik od serotoninergičkog sindroma: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- *Selektivnim-B MAO inhibitorima*

Centralni ekscitacioni simptomi koji podsećaju na serotoninergički sindrom: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

U slučaju nedavne terapije MAO inhibitorima, treba napraviti pauzu od dve nedelje pre terapije tramadolom.

Istovremena primena se ne preporučuje sa:

- *Alkoholom*

Alkohol pojačava sedativno dejstvo opioidnih analgetika. Dejstvo na mentalnu pribranost može uticati na opasnost prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Izbegavajte uzimanje alkoholnih pića i lekova koji sadrže alkohol.

- *Karbamazepinom i drugim induktorima enzima*

Rizik od redukovane efikasnosti i kraćeg trajanja usled smanjene koncentracije tramadola u plazmi.

- *Agonistima-antagonistima opioida (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)*

Smanjeno analgetsko dejstvo kompetitivnom blokadom receptora, sa rizikom od pojave sindroma obustave.

Istovremene primene koje moraju da se uzmu u obzir

- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal za izazivanje konvulzija drugih lekova kao što su: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs), triciklični antidepresivi, antipsihotici i drugi lekovi za snižavanje praga za nastanak konvulzija (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- Istovremena terapijska primena tramadola i serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs), MAO inhibitori (videti odeljak 4.3), triciklični antidepresivi i mirtazapin može prouzrokovati serotoninsku toksičnost. Verovatno se radi o serotoninskom sindromu, ako se uoči nešto od navedenog:
 - spontani klonus,
 - inducibilni ili okularni klonus sa agitacijom i dijaforezom,
 - tremor i hiperrefleksija,
 - hipertenzija i telesna temperatura > 38°C i inducibilni ili okularni klonus.

Obustava terapije serotonergičkim lekovima obično dovodi do brzog poboljšanja. Lečenje zavisi od vrste i težine simptoma.

- *Ostali opioidni lekovi* (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivne terapije), *benzodiazepini i barbiturati*: povećan rizik za nastanak respiratorne depresije koja može biti fatalna u slučaju predoziranja.
- *Drugi depresori centralnog nervnog sistema*, kao što su drugi derivati opioida (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivne terapije), barbiturate, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi koji deluju centralno, talidomid i baklofen.

Ovi lekovi mogu da izazovu pojačanu centralnu depresiju. Dejstvo na mentalnu pribranost može da dovede do opasnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

- Neophodan je oprez tokom istovremenog uzimanja leka Doreta SR i *derivata kumarina* (npr. varfarin) jer su zabeleženi slučajevi povećanja INR-a i velikog krvarenja i ekhimoza kod nekih pacijenata.
- U ograničenom broju studija, preoperativna ili postoperativna primena antiemetičkog 5-HT₃ antagoniste *ondansetrona*, povećala je potrebu za tramadolom, kod pacijenata sa postoperativnim bolovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pošto Doreta SR predstavlja fiksnu kombinaciju dve aktivne supstance, od kojih je jedna tramadol, ovaj lek se ne sme koristiti tokom trudnoće.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Epidemiološke studije koje su analizirale humane trudnoće nisu pokazale štetna dejstva kod primene paracetamola u preporučenim dozama.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol ne sme da se koristi tokom trudnoće, jer nema adekvatnih podataka o bezbednoj primeni tramadola kod trudnica. Tramadol primenjen pre ili tokom porođaja ne utiče na kontrakcije uterusa. Kod novorođenčeta on može da izazove promene u respiratornoj frekvenci koja obično nema klinički značaj. Hronična primena tokom trudnoće može da izazove simptome obustave kod novorođenčeta, kao posledica navikavanja.

Laktacija

Pošto Doreta SR predstavlja fiksnu kombinaciju dve aktivne supstance, od kojih je jedna tramadol, ovaj lek se ne sme koristiti tokom perioda dojenja.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u mleko majke, ali ne u klinički značajnoj količini. Dostupni objavljeni podaci pokazuju da primena paracetamola nije kontraindikovana kod žena koje doje, ako koriste lekove sa jednom supstancom – one koji sadrže samo paracetamol.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol i njegovi metaboliti se u malim količinama mogu naći u mleku majki koje doje svoje bebe. Odojče može da unese oko 0,1% doze koju je uzela majka. Zato se tramadol ne sme koristiti tokom dojenja.

Fertilitet

Postmarketinška ispitivanja ne ukazuju na uticaj tramadola na fertilitet.

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj tramadola na fertilitet. Nisu rađene studije fertiliteta sa kombinacijom tramadola i paracetamola.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tramadol-hidrochlorid može da izazove pospanost ili vrtoglavicu, koje mogu biti pojačane alkoholom ili drugim depresorima CNS-a. Ako se ovi simptomi jave, pacijenti ne smeju da upravljaju vozilom i da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije lekom Doreta SR klasifikovana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Najčešće zabeležena neželjena dejstva tokom kliničkih studija kod više od 10% pacijenata na terapiji kombinacijom paracetamol/tramadol bila su: mučnina, vrtoglavica i pospanost.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata učestalost
Poremećaji metabolizma i ishrane						hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji		konfuzija, promene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforija, poremećaji spavanja	depresija, halucinacije, noćne more, amnezija	zavisnost od leka	zlorabotrebba*	
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, pospanost	glavobolja, drhtavica	nevoljne kontrakcije mišića, parestezija	ataksija, konvulzije, sinkopa		
Poremećaji oka				zamućen vid		
Poremećaji uha i labirinta			tinitus			
Kardiološki poremećaji			palpitacije, tahikardija, aritmija			
Vaskularni poremećaji			hipertenzija, naleti vrućine			

Respiratorni, torakalni i mediјastinalni poremećaji			dispnea			
Gastrointestinalni poremećaji	mućnina	povraćanje, konstipacija, suva usta, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, nadimanje	disfagija, melena			
Poremećaji koće i potkoćnog tkiva		preterano znojenje, pruritus	koćne reakcije (npr. osip, urtikarija)			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			albuminurija, poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina)			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka			drhtavica, bol u grudima			
Ispitivanja			porast transaminaza			

*Zabelećeno u postmarketinćkim ispitivanjima.

Iako nisu zapaćena tokom klinićkih studija, ne moće se iskljućiti pojava sledećih nećeljenih dejstava za koje se zna da su povezana sa primenom tramadola ili paracetamola:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Praćenje tramadola u postmarketinćkom periodu otkrilo je retke poremećaje u dejstvu varfarina, ukljućujući i produćenje protrombinskog vremena.
- Retki slućajevi alergijske reakcije sa respiratornim simptomima (npr. dispnea, bronhospazam, otećano disanje, angioneurotski edem) i anafilaksa.
- Retki slućajevi: promene apetita, motorna slabost i respiratorna depresija.
- Psihićka nećeljena dejstva mogu da se jave nakon primene tramadola, a njihova jaćina i priroda se razlikuju na individualnom nivou (u zavisnosti od karakteristika lićnosti i trajanja primene leka). Ona ukljućuju promene raspoloćenja, (obićno ushićenje, povremeno disforija), promene u aktivnostima (obićno supresija, povremeno povećanje) i promene u kognitivnom i senzornom kapacitetu (npr. donošenje odluka, poremećaji percepcije).
- Bilo je zabelećeno pogoršanje astme, mada nije utvrđena uzroćno-posledićna veza.
- Simptomi obustave leka, slićni onima koji se javljaju tokom povlaćenja opijata su: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji su veoma retko bili zabelećeni prilikom naglog prekida terapije tramadol-hidrohlорidom ukljućuju: napade panike, teću anksioznost, halucinacije, paresteziju, tinitus i neuobićajene simptome CNS-a.

Paracetamol

- Nećeljena dejstva paracetamola su retka, ali se moće javiti preosetljivost ukljućujući i koćni osip. Bilo je izveštaja o krvnim diskrazijama ukljućujući trombocitopeniju i agranulocitozu, ali one nisu bile kauzalno povezane sa paracetamolom.
- Bilo je nekoliko izveštaja koji ukazuju na to da je paracetamol mogao da dovede do hipoprotrombinemije kada je bio primenjen sa jedinjenjima slićnim varfarinu. U drugim studijama, protrombinsko vreme se nije promenilo.
- Zabelećeni su veoma retki slućajevi tećkih koćnih reakcija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Lek Doreta SR predstavlja fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci. U slučaju predoziranja, simptomi mogu da uključuju znakove i simptome toksičnosti tramadola ili paracetamola, ili obe ove aktivne supstance.

Simptomi predoziranja tramadolom:

U principu, kod intoksikacije tramadolom, mogu se očekivati simptomi slični kao kod drugih analgetika koji deluju centralno (opioidi). Oni uključuju pre svega miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svesti i do kome, konvulzije i respiratornu depresiju do respiratornog aresta.

Simptomi predoziranja paracetamolom:

Predoziranje je posebno zabrinjavajuće kod male dece. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bledilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može da bude vidljivo 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Mogu se javiti poremećaji metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, insuficijencija jetre može da napreduje do encefalopatije, kome i smrti. Akutna insuficijencija bubrega sa akutnom tubularnom nekrozom može da se razvije čak i u odsustvu teškog oštećenja jetre. Zabeležene su srčane aritmije i pankreatitis.

Oštećenje jetre je moguće kod odraslih koji su uzeli 7,5-10 g ili više paracetamola. Smatra se da se preterana količina toksičnih metabolita (koji se obično dovoljno detoksikuju glutationom kada se unesu normalne doze paracetamola), ireverzibilno vezuje za tkivo jetre.

Terapija za hitne slučajeve:

- Pacijenta treba odmah prebaciti na specijalizovano odeljenje.
- Treba održavati respiratorne i cirkulatorne funkcije.
- Pre započinjanja terapije, što je moguće pre nakon predoziranja, treba uzeti uzorak krvi da bi se odredile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi i da bi se obavili hepatski testovi.
- Analize jetre treba sprovesti na početku (predoziranja) i ponavljati ih na svaka 24 sata. Obično se može primetiti povećanje hepatskih enzima (AST, ALT), koje se normalizuje posle jedne ili dve nedelje.
- Ispraznite želudac izazivanjem povraćanja kod pacijenata (kada je pacijent u svesnom stanju) iritacijom ili gastičnom lavezom.
- Treba uvesti potporne mere kao što su održavanje prohodnosti disajnih puteva i održavanje kardiovaskularne funkcije; treba koristiti nalokson da bi se sprečila respiratorna depresija; napadi mogu da se kontrolišu diazepamom.
- Tramadol se minimalno eliminiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga terapija akutne intoksikacije lekom Doreta SR samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije pogodna za detoksikaciju.

Hitna terapija je ključna kod lečenja predoziranja paracetamolom. Uprkos nedostatku značajnijih ranih simptoma, pacijente treba odmah uputiti u bolnicu gde mogu da dobiju hitnu medicinsku pomoć, a kod odraslih i

adolescenata koji su uneli oko 7,5 g paracetamola ili više tokom prethodna 4 sata, i kod dece koja su unela ≥ 150 mg/kg paracetamola u prethodna 4 sata treba primeniti gastričnu lavažu. Koncentraciju paracetamola u krvi treba odrediti kada prođe 4 sata nakon predoziranja da bi se mogao proceniti rizik od razvoja oštećenja jetre (putem nomograma predoziranja paracetamolom). Primena intravenskog N-acetilcisteina (NAC) je najkorisnija kada se otpočne u roku od 8 sati nakon unosa prevelike doze. Međutim, NAC treba dati i ako je prošlo više od 8 sati nakon unosa prevelike doze i nastaviti sa njegovom primenom tokom cele terapije. NAC terapiju treba hitno otpočeti kada se sumnja na veliko predoziranje. Moraju biti dostupne opšte potporne mere.

Bez obzira na prijavljenu količinu uzetog paracetamola, antidot za paracetamol, NAC, treba primeniti oralno ili intravenski, što pre, ako je moguće u roku od 8 sati posle uzimanja prevelike doze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: analgetici, opiodi u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima

ATC šifra: N02AJ13

Analgetici

Tramadol je opiodni analgetik koji deluje na centralni nervni sistem.

Mehanizam dejstva

Tramadol je čisti neselektivni agonist μ , δ i κ opiodnih receptora, sa većim afinitetom za μ receptore. Drugi mehanizmi koji učestvuju u njegovom analgetskom delovanju su inhibicija neuronalnog preuzimanja noradrenalina i povećano oslobađanje serotonina. Tramadol ima antitusičko dejstvo. Za razliku od morfina, u širokom opsegu analgetskih doza, tramadol nema depresivno dejstvo na respiratornu funkciju. Slično ovome, gastrointestinalni motilitet nije izmenjen. Kardiovaskularna dejstva su uglavnom blaga. Smatra se da jačina tramadola iznosi jednu desetinu do jednu šestinu jačine morfina.

Precizan mehanizam analgetskih svojstava paracetamola nije poznat i može da uključuje centralna i periferna dejstva.

Lek Doreta SR je klasifikovan kao analgetik II koraka na skali bola SZO, pa ga lekar mora primenjivati u skladu sa tim.

5.2. Farmakokinetički podaci

Tramadol se primenjuje u racemskom obliku, a [-] i [+] oblici tramadola i njegov metabolit M1, mogu se otkriti u krvi. Iako se tramadol brzo resorbuje nakon primene, njegova resorpcija je sporija (a njegovo poluvreme eliminacije duže) nego što je to slučaj kod paracetamola.

Tokom studija farmakokinetike kod zdravih dobrovoljaca posle pojedinačne doze i ponovljene oralne primene kombinacije tramadol/paracetamol, nisu zapažene klinički značajne promene kinetičkih parametara obe aktivne supstance u poređenju sa parametrima aktivnih supstanci kada se koriste samostalno. Ispitivanje je izvršeno sa formulacijom sa trenutnim oslobađanjem.

Resorpcija

Racemski tramadol se brzo i gotovo u potpunosti resorbuje posle oralne primene. Prosečna apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze od 100 mg je približno 75%. Nakon ponovljenih primena, bioraspoloživost se povećava i dostiže približno 90%.

Nakon oralne primene, resorpcija paracetamola je skoro kompletna.

Nakon primene pojedinačnih i ponovljenih doza leka Doreta SR na prazan stomak, maksimalne koncentracije tramadola i O-demetil tramadola se dostižu za oko 4,5 sata. Oralna resorpcija paracetamola je brza i maksimalna koncentracije se dostiže za oko 30 minuta nakon primene.

Kada je procenjavana primena tramadol-hidrohlorid/paracetamol tableta sa trenutnim oslobađanjem i tableta sa produženim oslobađanjem, natašte (npr. tramadol-hidrohlorid/paracetamol 37,5 mg/325 mg tablete sa trenutnim oslobađanjem su primenjivane na svakih 6 sati, a tramadol-hidrohlorid/paracetamol 75 mg/650 mg tablete sa produženim oslobađanjem su primenjivane na svakih 12 sati), pokazano je da su maksimalne koncentracije tramadola, O-demetil tramadola i paracetamola (C_{max}) u plazmi i izloženost (PIK), pri primeni iste doze u toku 12 sati, bile ekvivalentne i da mogu biti međusobno zamenljive. Primena tableta sa produženim oslobađanjem ređe dovodi do fluktuacija koncentracija u plazmi u poređenju sa primenom tableta sa trenutnim oslobađanjem.

Oralna primena leka Doreta SR sa hranom nema klinički značajna dejstva na maksimalnu koncentraciju u plazmi ili stepen resorpcije ni tramadola ni paracetamola. Lek Doreta SR se može uzimati nezavisno od obroka.

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkiva ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ L). Za proteine plazme se vezuje oko 20%.

Izgleda da se paracetamol široko distribuira, u većinu tkiva u organizmu, osim masnog tkiva. Prividan volumen distribucije je oko 0,9 L/kg. Relativno mali udeo (~20%) paracetamola se vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Tramadol se intenzivno metaboliše nakon oralne primene. Oko 30% doze se izlučuje urinom u obliku nepromenjenog leka, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metaboliše putem O-demetilacije (koja se katalizuje enzimom CYP2D6) do metabolita M1 i putem N-demetilacije (katalizovane putem CYP3A) do metabolita M2. M1 se dalje metaboliše N-demetilacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom. Poluvreme eliminacije M1 u plazmi je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jači je od osnovnog leka. Koncentracija M1 u plazmi je nekoliko puta niža od koncentracije tramadola i nije verovatno da se njegov doprinos kliničkom dejstvu menja kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metaboliše u jetri putem dva glavna hepatička puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Može doći do brzog zasićenja poslednje navedenog puta pri dozama većim od terapijskih. Mala frakcija (manje od 4%) se metaboliše citohromom P 450 do aktivnog intremedijarnog oblika (N-acetil benzohinonimin) koji se, u normalnim uslovima primene, brzo detoksikuje redukovanim glutationom i izlučuje urinom nakon konjugacije sa cisteinom i merkapturnom kiselinom. Međutim, prilikom masivnog predoziranja, količina ovog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom eliminišu putem bubrega.

U poređenju sa vrednostima kod odraslih, poluvreme eliminacije paracetamola je kraće kod dece, i malo duže kod novorođenčadi i kod pacijenata sa cirozom. Paracetamol se uglavnom eliminiše dozno-zavisnim formiranjem glukuro- i sulfo-konjugovanih derivata. Manje od 9% paracetamola se eliminiše nepromenjeno urinom.

Kod bubrežne insuficijencije, poluvreme eliminacije obe komponente je produženo.

Nakon primene pojedinačne doze leka Doreta SR, natašte, srednje poluvreme eliminacije je bilo 6,4 sata za tramadol i 6,9 sati za paracetamol.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije sprovedena pretklinička studija sa fiksnom kombinacijom (tramadol i paracetamol) u cilju ispitivanja karcinogenosti ili mutagenih dejstava ili dejstava na fertilitet.

Nije zabeleženo teratogeno dejstvo koje se može pripisati leku kod mladunaca pacova kojima je oralno davana kombinacija tramadol/paracetamol.

Dokazano je da je kombinacija tramadol/paracetamol embriotoksična i fetotoksična kod pacova pri primeni doza koje su bile toksične za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3 puta većim od maksimalne terapijske doze kod ljudi. Pri toj dozi nije primećeno teratogeno dejstvo. Toksičnost po embrion i fetus dovodi do smanjene telesne mase fetusa i povećanja prekobrojnih rebra. Manje doze, koje su prouzrokovale manje teška toksična dejstva kod majke (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nisu dovele do bilo kakvih toksičnih dejstava po embrion ili fetus.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili potencijalni genotoksični rizik od tramadola kod ljudi.

Rezultati testova karcinogenosti ne ukazuju na potencijalni rizik od tramadola kod ljudi.

Studije na životinjama sa tramadolom, pri veoma visokim dozama, otkrile su dejstva na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, povezan sa toksičnošću kod majke. Nije bilo uticaja na reproduktivne performanse fertiliteta i na razvoj potomaka. Tramadol prolazi kroz placentu. Nije bilo uticaja na fertilitet kod mužjaka i ženki.

Obimne studije nisu pružile dokaze o relevantnom genotoksičnom riziku kod primene paracetamola pri terapijskim (tj. netoksičnim) dozama.

Dugotrajna ispitivanja sa pacovima i miševima nisu donela dokaze o relevantnom tumorogenom dejstvu pri dozama paracetamola koje nisu hepatotoksične.

Ispitivanja na životinjama i opsežno iskustvo kod ljudi do danas nisu doneli dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgri tablete:

Kukuruzni skrob, preželatinizovan
Hipromeloza (E464), tip 2208, 100 mPa.s
Kopovidon (K 25,2 – 30,8)
Kroskarmeloza-natrijum
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Celuloza, mikrokristalna (E460), PH 102
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-stearil fumarat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol
Makrogol 3350
Talk (E553b)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVC/PVDC//Al) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem ili blister bezbedan za decu (PVC/PVDC//Al/papir) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 1, 2 ili 3 blistera (ukupno 10, 20 ili 30 tableta sa produženim oslobađanjem) od po 10 tableta sa produženim oslobađanjem i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O., BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Doreta, 10 x (75mg + 650mg): 515-01-00458-16-002

Doreta, 20 x (75mg + 650mg): 515-01-00460-16-002

Doreta, 30 x (75mg + 650mg): 515-01-00461-16-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Doreta, 10 x (75mg + 650mg): 18.10.2017.

Doreta, 20 x (75mg + 650mg): 18.10.2017.

Doreta, 30 x (75mg + 650mg): 18.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar 2017.