

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲

Doreta[®]; 75 mg/650 mg; film tablete

INN: tramadol/paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 75 mg tramadol-hidrohlorida i 650 mg paracetamola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Doreta 75 mg/650 mg film tablete: svetlonarandžaste, ovalne, bikonveksne film tablete, sa utisnutom podeonom linijom na obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tablete Doreta su indikovane za simptomatsku terapiju umerenih do jakih bolova.

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

Dozu treba prilagoditi individualno, svakom pacijentu ponaosob, prema intenzitetu bolova i odgovoru pacijenta.

Uopšteno, savetuje se izbor najniže efektivne doze za analgeziju.

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

Interval doziranja ne sme da bude manji od šest sati.

Doreta se ne sme ni pod kakvim okolnostima koristiti duže nego što je neophodno (videti i odeljak 4.4). Ako je potrebna ponovljena ili dugotrajna terapija lekom Doreta, kao rezultat 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 nisu utvrđene kod dece mlađe od 12 godina. Zbog toga se primena u ovoj populaciji ne preporučuje.

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doze obično nije neophodno kod pacijenta mladih od 75 godina bez klinički ispoljene insuficijencije jetre ili bubrega. Kod pacijenata starijih od 75 godina eliminacija može da bude produžena. Zbog toga, po potrebi treba produžiti interval doziranja u skladu sa potrebama pacijenta.

Insuficijencija bubrega/dijaliza:

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega eliminacija tramadola je odložena. Kod ovih pacijenata produžetak intervala doziranja treba pažljivo razmotriti u zavisnosti od potreba pacijenta.

Oštećenje jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre eliminacija tramadola je odložena. Kod ovih pacijenata produžetak intervala doziranja treba pažljivo uskladiti u zavisnosti od potreba pacijenta (videti odeljak 4.4). Zbog prisustva paracetamola, lek Doreta ne bi trebalo 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 drobiti, 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, hipnotički lekovi, analgetici koji deluju centralno, opiodi ili psihotropici, Doreta se ne sme primenjivati kod pacijenata koji dobijaju inhibitore monoamino oksidaze i u roku od dve nedelje nakon njihove obustave (videti odeljak 4.5).

Teško oštećenje jetre.

Epilepsija koja nije kontrolisana terapijom (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja

- Ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete leka Doreta kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih. Da bi se izbeglo nenamerno predoziranje, pacijente treba savetovati da ne uzimaju više od preporučene doze i da istovremeno ne koriste druge lekove koji sadrže paracetamol (uključujući i one koji se mogu dobiti bez lekarskog recepta) ili tramadol-hidrohlorid bez saveta lekara.
- Kod teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 mL/mm) ne savetuje se primena leka Doreta.
- Lek Doreta se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.3). Opasnost od predoziranja paracetamolom je veća kod pacijenata sa necirotičnim alkoholnim oboljenjem jetre. U slučajevima umerenog oštećenja treba pažljivo razmotriti produžetak intervala doziranja.
- Kod teškog oštećenja respiratorne funkcije ne savetuje se upotreba leka Doreta.
- Tramadol nije pogodan za upotrebu kao lek zamene kod pacijenata zavisnih od opioida. Iako je on agonist opioida, tramadol ne može da suzbije simptome obustave morfina.
- Zabeležene su konvulzije kod pacijenata lečenih tramadolom koji su bili podložni epileptičkim 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 koja je kontrolisana terapijom ili pacijente su koji podložni napadima treba lečiti lekom Doreta 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 premaši gornja preporučena granica doze tramadola.

Mere opreza pri upotrebi leka

Istovremena primena leka Doreta i sedativa kao što su benzodiazepini ili drugi srodni lekovi može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istovremeno propisivanje leka Doreta sa ovim sedativima mora da bude ograničeno na pacijente kod kojih druge terapijske opcije nisu moguće. Ako se donese odluka da se lek Doreta propiše istovremeno sa sedativima, mora se koristiti najmanja efikasna doza, a trajanje terapije mora da bude što je kraće moguće.

Kod pacijenata treba pažljivo pratiti znakove i simptome respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, pacijenti i osobe koje se o njima brinu moraju se upozoriti da prate ove simptome (videti odeljak 4.5).

Može se razviti tolerancija, fizička ili psihička zavisnost, čak i sa terapijskim dozama, naročito nakon dugotrajne primene. Redovno se mora preispitivati klinička potreba za analgetskom terapijom (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata zavisnih od opioida i pacijenta sa zloupotrebom lekova ili zavisnošću u anamnezi, terapija mora da bude kratkotrajna i pod medicinskim nadzorom.

Lek Doreta 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.

Simptomi apstinencijalnih reakcija, slični onima koji se javljaju tokom prestanka upotrebe opijata mogu da se jave čak i kod terapijskih doza i kratkotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Kada pacijentu ne bude više bila potrebna terapija opioidom, može biti potrebno postepeno smanjenje doze da bi se sprečili simptomi obustave.

U jednom istraživanju zabeleženo je da je primena tramadola tokom opšte anestezije sa enfluranom i azotnim oksidom pojačala intraoperativni opoziv (vraćanje svesti). Dok ne budu dostupni dalji podaci, treba izbegavati primenu tramadola tokom planiranih lakših anestezija.

CYP2D6 metabolizam

Tramadol se metaboliše putem enzima jetre CYP2D6. Kod pacijenata koji imaju deficijenciju ovog enzima ili ga uopšte nemaju, ne može se postići odgovarajući efekat analgezije. Procenjena incidenca je da do 7% pacijenta bele rase može da ima ovu deficijenciju. Međutim, ako pacijenti spadaju u grupu izuzetno brzih metabolizera, postoji rizik od pojave neželjenih dejstava toksičnosti opioida čak i sa dozama koje se uobičajeno propisuju.

Uopšteno, simptomi toksičnosti opioida obuhvataju zbunjenost, pospanost, plitko disanje, sužene zenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U ozbiljnim slučajevima oni mogu obuhvatati simptome cirkulatorne i respiratorne depresije, koji mogu biti životno ugrožavajući i u veoma retkim slučajevima sa smrtnim ishodom. Procenjena prevalencija izuzetno brzih metabolizera u različitim populacijama navedena je u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
Afrikanci/Etiopljani	29%
Afroamerikanci	3,4% do 6,5%
Azijci	1,2% do 2%
Bela rasa	3,6% do 6,5%
Grci	6,0%
Mađari	1,9%
Stanovnici severne Evrope	1% do 2%

Postoperativna primena kod dece

U objavljenoj literaturi postoje izveštaji da je tramadol, davan deci postoperativno nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u spavanju, dovodio do retkih neželjenih dejstva, ali su ona bila životno ugrožavajuća. Treba biti krajnje oprezan kada se tramadol daje deci za ublažavanje postoperativnih bolova i moraju se pažljivo pratiti simptomi opioidne toksičnosti, uključujući i respiratornu depresiju.

Deca sa ugroženom respiratornom funkcijom

Primena leka Doreta se ne preporučuje kod dece kod kojih respiratorna funkcija može biti ugrožena, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjeg respiratornog trakta ili pluća, višestruke traume ili opsežne hirurške procedure. Ovi faktori mogu da pogoršaju simptome opioidne toksičnosti.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, što znači da je u suštini „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena je kontraindikovana sa:

- *Neselektivnim MAO inhibitorima*
Rizik od serotoninergičkog sindroma: dijareja, tahikardija, hiperhidroza, drhtavica, konfuzija, čak i koma.
- *Selektivnim-A MAO inhibitorima*
Na osnovu ekstrapolacije od neselektivnih MAO inhibitora, rizik od serotoninergičkog sindroma: dijareja, tahikardija, hiperhidroza, drhtavica, konfuzija, čak i koma.
- *Selektivnim-B MAO inhibitorima*
Centralni ekscitacioni simptomi koji podsećaju na serotoninergički sindrom: dijareja, tahikardija, hiperhidroza, 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 da izazove opasnost prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Izbegavajte unos alkoholnih pića i medicinskih proizvoda koji sadrže alkohol.
- *Karbamazepinom i drugim induktorima enzima*
Rizik od umanjene efikasnosti i kraćeg trajanja dejstva usled smanjene koncentracije tramadola u plazmi.
- *Agonistima-antagonistima opioida (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)*
Smanjeno analgetsko dejstvo kompetitivnom blokadom na receptorima, sa rizikom od pojave simptoma obustave.

Istovremene primene koje moraju da se uzmu u obzir:

- Tramadol može da izazove konvulzije i pojača potencijal sledećih lekova za izazivanje konvulzija: selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotici i drugi lekovi koji snižavaju prag napada (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- Istovremena terapijska primena tramadola i serotonergičkih lekova kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI), MAO inhibitori (videti odeljak 4.3), triciklični antidepresivi i mirtazapin mogu da izazovu toksičnost serotonina. Može se posumnjati na serotoniniski sindrom ako se javi neki od sledećih simptoma:
 - spontani klonus,

- inducibilni ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom,
- tremor i hiperrefleksija,
- hipertonija i telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i inducibilni okularni klonus.

Obustava terapije serotoninergičkim lekovima obično dovodi do brzog poboljšanja. Terapija ovog stanja zavisi od prirode i težine simptoma.

- *Drugi derivati opioida* (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivne terapije), *benzodiazepini i barbiturati*: povećan rizik od respiratorne depresije koja može biti sa smrtnim ishodom u slučajevima predoziranja.
- *Drugi depresori centralnog nervnog sistema*, kao što su drugi derivati opioida (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivne terapije), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepressivi, sedativni antihistamici, neuroleptici, antihipertenzivni lekovi koji deluju centralno, talidomid i baklofen. Ove aktivne supstance mogu da izazovu pojačanu centralnu depresiju. Dejstvo na mentalnu pribranost može ugroziti sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.
- Istovremena primena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili njima srodni lekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog dejstva na CNS. Doza i trajanje istovremene terapije moraju biti ograničeni (videti odeljak 4.4).
- Potreban je oprez prilikom istovremene terapije lekom Doreta i *kumarinskim derivatima* (npr. varfarinom) zbog prijavljenih slučajeva porasta INR-a sa masivnim krvarenjima i ekhimozama kod nekih pacijenata.
- *Drugi lekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4*, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu da inhibiraju metabolizam tramadola (N-demetilaciju), a moguće i metabolizam aktivnog O-demetilisanog metabolita. Klinički značaj ove interakcije nije istraživana.
- U ograničenom broju istraživanja, preoperativna ili postoperativna primena antiemetičkog 5-HT₃ antagonista, *ondansetrona*, povećala je potrebu za tramadolom kod pacijenata sa postoperativnim bolovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pošto Doreta predstavlja fiksnu kombinaciju aktivnih supstanci u koju je uključen tramadol, ne sme se koristiti tokom trudnoće.

Podaci vezani za paracetamol:

Epidemiološka istraživanja trudnoće kod ljudi nisu pokazala štetna dejstva nastala upotrebom paracetamola u preporučenim dozama.

Podaci vezani za tramadol:

Tramadol se ne sme koristiti tokom trudnoće zato što nema dovoljno dostupnih dokaza da bi se procenila bezbednost primene tramadola kod trudnica. Tramadol primenjen pre ili tokom porođaja ne utiče na kontrakcije uterusa. Kod novorođenčadi on može da izazove promene u respiratornom tempu koje obično nemaju klinički značaj. Dugotrajna terapija tokom trudnoće može da dovede do simptoma obustave kod novorođenčeta nakon rođenja, što je posledica naviknutosti.

Dojenje

Pošto je lek Doreta fiksna kombinacija dve aktivne supstance, koja obuhvata tramadol, ona se sme koristiti samo jednom tokom dojenja, u suprotnom, dojenje bi trebalo prekinuti tokom terapije tramadolom.

Podaci vezani za paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u mleko majke, ali ne u klinički značajnoj meri. Dostupni objavljeni podaci o paracetamolu ne kontraindikuju ga za dojenje kod žena koje koriste lekove sa jednom supstancom, koji sadrže samo paracetamol.

Podaci vezani za tramadol:

Približno 0,1% doze koju uzme majka se izlučuje u mleku. U periodu neposredno nakon porođaja kod oralne dnevne doze do 400 mg koju uzme majka, prosečna količina tramadola koju unese dojena beba iznosi 3% od

doze majke prilagođene na osnovu težine. Zbog toga tramadol ne bi trebalo koristiti tokom laktacije ili, u suprotnom, dojenje bi trebalo prekinuti tokom terapije tramadolom. Prekid dojenja uopšteno nije neophodan nakon pojedinačne doze tramadola.

Plodnost

Postmarketinško praćenje ne ukazuje da postoje dejstva tramadola na plodnost.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala uticaj tramadola na plodnost. Nema završenih ispitivanja vezanih za plodnost kada je u pitanju kombinacija 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 to javi, pacijenti ne smeju da upravljaju vozilom i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije lekom Doreta razvrstana 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.

Najčešća zabeležena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom paracetamol/tramadol bila su: mučnima, vrtoglavica i pospanost, i primećena kod više od 10% pacijenata.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane						hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji		konfuzija, izmenjeno raspoloženje, anksioznost, nervoza, euforično raspoloženje, poremećaji sna	depresija, halucinacije, noćne more, amnezija	zavisnost od leka	zloupotreba *	
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, pospanost	glavobolja, drhtavica	neželjene kontrakcije mišića, parestezija	ataksija, konvulzije, sinkopa		
Poremećaji oka				zamućeni vid		
Poremećaj uha i labirinta			tinitus			
Kardiološki			palpitacije,			

poremećaji			tahikardija, aritmija			
Vaskularni poremećaji			hipertenzija, valunzi			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispnea			
Gastrointestinalni i poremećaji	mučnina	povraćanje, konstipacija, suva usta, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, nadimanje	disfagija, melena			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, pruritus	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			albuminurija, poremećaji mokrenja (disurija i retencija urina)			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			jeza, bol u grudima			
Ispitivanja			povećanje transaminaza			

*Prijavljeno u postmarketinškim ispitivanjima.

Iako nisu primećena tokom kliničkih studija, ne može se isključiti pojava sledećih neželjenih dejstava za koje se zna da su povezana sa primenom tramadola ili paracetamola:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Praćenje tramadola u postmarketinškom periodu otkrilo je promene dejstva varfarina, uključujući i porast protrombinskog vremena.
- Retki slučajevi: alergijske reakcije sa respiratornim simptomima (npr. dispnea, bronhospazam, vizing, angioneurotski edem) i anafilaksa.
- Retki slučajevi: promene apetita, motorna slabost i respiratorna depresija.
- Psihička neželjena dejstva mogu da se jave nakon primene tramadola, a njihova jačina i priroda se razlikuju na individualnom nivou (u zavisnosti od karakteristika ličnosti i trajanja primane leka). Ona uključuju promene raspoloženja (obično ushićenje, povremeno disforija), promene u aktivnostima (obično supresija, povremeno intenziviranje) i promene u kognitivnom i senzornom kapacitetu (npr. donošenje odluka, poremećaji percepcije).
- Bilo je zabeleženo pogoršanje astme, mada nije utvrđen uzročno-posledični odnos.
- Simptomi obustave leka, slični onima koji se javljaju tokom povlačenja opijata mogu se javiti na sledeći način: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi koji su veoma retko bili zabeleženi prilikom naglog prekida terapije tramadol-hidrohloridom uključuju: napadi panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neuobičajeni CNS simptomi.

Paracetamol

- Neželjena dejstva paracetamola su retka, ali se može javiti preosetljivost uključujući i kožni osip. Bilo

je izveštaja o krvnim diskrazijama uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, ali one nisu bile nužno povezane sa paracetamolom.

- Bilo je nekoliko izveštaja koji ukazuju na to da je paracetamol mogao da proizvede hipoprotrombinemiju kada je bio primenjen sa jedinjenjima sličnim varfarinu. U drugim istraživanjima protrombinsko vreme se nije promenilo.
- U veoma retkim slučajevima zabeležene su ozbiljne reakcije na koži.

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

Doreta 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 detoksifikuju 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 hepatički testovi.
- Analize jetre treba sprovesti na početku (predoziranja) i ponavljati ih na svaka 24 sata. Obično se može primetiti povećanje hepatičkih enzima (ASAT, ALAT), koje se normalizuje posle jedne ili dve nedelje.
- Ispraznite želudac izazivanjem povraćanja kod pacijenata (kada je pacijent u svesnom stanju)

- iritacijom ili gastričnom lavažom.
- 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 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). Može biti neophodna primena oralnog metionina ili intravenskog N-acetilcisteina (NAC) koji mogu da imaju korisna dejstva i do najmanje 48 sati nakon predoziranja. 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 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: opioidi, tramadol, kombinacija

ATC šifra: N02AJ13

ANALGETICI

Tramadol je opioidni analgetik koji deluje na centralni nervni sistem. Tramadol je neselektivni agonist μ , δ i κ opioidnih receptora, sa većim afinitetom za μ receptore. Drugi mehanizmi koji učestvuju u njegovom analgetskom delovanju su inhibicija neuralnog 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 obično neznatna. Smatra se da jačina tramadola iznosi jednu desetinu do jednu šestinu jačine morfina.

Mehanizam dejstva

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

Doreta je analgetik smešten na II stepen lestvice bola SZO i lekari bi trebalo da ga koriste 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) od paracetamola.

Nakon pojedinačne oralne primene tablete tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), maksimalna koncentracija u plazmi od 64,3/55,5 nanograma /mL [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 mikrograma /mL (paracetamol) postiže se za 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Prosečno poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ je 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Tokom studija farmakokinetike kod zdravih dobrovoljaca posle pojedinačne doze i ponovljene oralne primene leka Doreta, nisu zapažene klinički značajne promene kinetičkih parametara obe aktivne supstance u poređenju sa parametrima aktivnih supstanci kada se koriste samostalno.

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%.

Posle primene leka Doreta, oralna resorpcija paracetamola je brza i skoro potpuna, a odvija se uglavnom u tankom crevu. Maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi se dostiže za oko 1 h i nije izmenjena istovremenom primenom tramadola.

Oralna primena leka Doreta sa hranom nema značajna dejstva na maksimalnu koncentraciju u plazmi ili stepen resorpcije ni tramadola ni paracetamola, tako da se Doreta može uzimati nezavisno od vremena 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 nepromenjenom obliku, 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 osnovna hepatička puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Može doći do veoma brzog zasićenja kasnijeg puta pri dozama većim od terapijskih. Mala frakcija (manje od 4%) se metaboliše citohromom P 450 do aktivnog intermedijarnog oblika (N-acetil benzohinonimina) koji se, u normalim okolnostima primene, brzo detoksikuje redukovanim glutationom i izlučuje urinom nakon konjugacije u cistein i merkapturinu kiselinu. Međutim, prilikom masivnog predoziranja, količina ovog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se eliminišu uglavnom putem bubrega.

Poluvreme eliminacije paracetamola je približno 2 do 3 sata kod odraslih. Ono je kraće kod dece i nešto duže kod novorođenčadi i pacijenata sa cirozom. Paracetamol se uglavnom eliminiše dozno-zavisnim formiranjem derivata glukuro-konjugata i sulfo-konjugata. Manje od 9% paracetamola se eliminiše nepromenjeno urinom. Kod renalne insuficijencije, poluvreme eliminacije obe supstance je produženo.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu rađene prekliničke studije sa fiksnom kombinacijom (tramadol i paracetamol) u cilju ispitivanja kancerogenih ili mutagenih dejstava ili dejstava na fertilitet.

Nisu zabeležena teratogena dejstva koja se mogu pripisati leku kod mladunaca pacova kojima je oralno davana kombinacija tramadol/paracetamol.

Pokazalo se da je kombinacija tramadol/paracetamol embriotoksična i fetotoksična kod pacova primenom doza koje su bile toksične za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3 puta veće od maksimalne terapijske doze kod ljudi. Sa ovom dozom nisu zabeležena teratogena dejstva. Toksičnost po embrion i fetus dovodi do smanjene mase fetusa i povećanja prekobrojnih rebara. Manje doze, koje su prouzrokovale manje ozbiljna toksična dejstva na majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nisu dovele do bilo kakvih toksičnih dejstava po embrion ili fetus.

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

Rezultati testiranja kancerogenosti 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 ni na razvoj potomaka. Tramadol prolazi kroz placentu. Nisu zapažena dejstva na fertilitet nakon primene oralnih doza tramadola i do 50 mg/kg kod mužjaka pacova i 75 mg/kg kod ženki pacova.

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

Dugotrajna istraživanja sa pacovima i miševima nisu donela dokaze o relevantnom kancerogenom 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 jezgru tablete:

Kukuruzni skrob, preželatinizovan
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Celuloza, mikrokristalna
Magnezijum-stearat.

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Gvožđe oksid, crveni (E172)
Opadry Yellow 15B82958:
hipromeloza 3;
hipromeloza 6;
makrogol 400;
polisorbat 80;
titan-dioksid (E171);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne postoje posebni zahtevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: blister (PVC/PVDC beli neprovidni - Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 1, 2 ili 3 blistera (ukupno 10, 20 ili 30 film tableta) od po 10 film tableta 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, Juriya Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole leka:

Doreta, film tablete, 10 x (75 mg/650 mg): 515-01-03544-18-001

Doreta, film tablete, 20 x (75 mg/650 mg): 515-01-03545-18-001

Doreta, film tablete, 30 x (75 mg/650 mg): 515-01-03546-18-001

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

Datum prve dozvole: 24.12.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.