

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Doreta 75 mg/650 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete: svijetlo narančaste, ovalne, bikonveksne, široko zarezane s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Doreta tablete su namijenjene za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli, u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Primjenu Dorete je potrebno ograničiti na bolesnike u kojih se procijeni da je za liječenje umjerene do jake boli potrebna kombinacija tramadola i paracetamola (vidjeti također dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Primjena Dorete je ograničena na slučajeve umjerene do jake boli za čije se liječenje procijeni da je potrebna kombinacija tramadola i paracetamola.

Dozu je potrebno individualno prilagoditi prema intenzitetu boli i odgovoru pojedinog bolesnika na liječenje. Općenito se za analgeziju mora odabrati najniža učinkovita doza.

Preporučuje se početna doza od jedne tablete Dorete (što odgovara 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola). Dodatne doze mogu se uzeti prema potrebi, ne prelazeći 4 tablete (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola) dnevno.

Interval između doziranja ne smije biti manji od šest sati.

Doreta se ni u kom slučaju ne smije primjenjivati dulje nego je to nužno neophodno (također vidjeti dio 4.4.). Ako je potrebna ponovljena primjena ili dugotrajno liječenje Doretom s obzirom na prirodu i težinu bolesti, nužno je pažljivo i redovito nadziranje bolesnika (s prekidima u liječenju, kada je to moguće), kako bi se ocijenila neophodnost nastavka liječenja.

Pedijatrijska populacija

Učinkovita i sigurna primjena Dorete nije utvrđena u djece mlađe od 12 godina. Stoga se njezina primjena u navedenoj skupini ne preporučuje.

Stariji bolesnici

Primjenjuje se uobičajena doza, iako je zabilježeno kako je u bolesnika starijih od 75 godina poluvijek eliminacije tramadolklorida nakon oralnog uzimanja bio povećan za 17%. Zbog toga se, ako je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog prisutnosti tramadolklorida, primjena lijeka Doreta se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min).

Kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina između 10 i 30 ml/min), intervali doziranja se moraju produžiti na 12 sati.

Kako se tramadolklorid uklanja vrlo polagano hemodijalizom ili hemofiltracijom, obično nije potrebna primjena Doreta nakon dijalize u cilju postizanja analgezije.

Oštećenje funkcije jetre

Doreta se ne primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.3.). Kod umjerenog oštećenja funkcije jetre treba pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete se moraju progutati cijele, s dovoljnom količinom tekućine. Ne smiju se žvakati ili drobiti.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Doreta potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kad bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima koji djeluju na središnji živčani sustav, opioidima ili psihotropnim lijekovima.

Doreta se ne smije primjenjivati u bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze ili unutar dva tjedna od njihove obustave (vidjeti dio 4.5.).

Teško oštećenje funkcije jetre.

Epilepsija koja nije kontrolirana liječenjem (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

- Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete Dorete u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. U cilju izbjegavanja nehotičnog predoziranja, potrebno je savjetovati bolesnike da ne prekoračuju preporučenu dozu, te da istovremeno ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući lijekove koji se izdaju bez liječničkog recepta) ili tramadolklorid bez savjetovanja s liječnikom.
- U slučaju teške renalne insuficijencije (klirens kreatinina < 10 ml/min), Doreta se ne preporučuje.
- Doreta se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dijelove 4.2. i 4.3.). Rizici od predoziranja paracetamolom veći su u bolesnika s necirotičnom

- alkoholnom bolesti jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, potrebno je pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja.
- Primjena Dorete se ne preporučuje u slučaju teške respiratorne insuficijencije.
 - Tramadol nije prikladan kao zamjena u bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može suzbiti simptome ustezanja od morfina.
 - Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji primaju tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati u slučaju prekoračenja preporučene gornje granice doziranja tramadola. Dodatno, tramadolklorid može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napadaja (vidjeti dio 4.5.). Osobe koje boluju od epilepsije, ili osobe koje su sklone napadajima, smiju se liječiti tramadolkloridom samo ako je to neophodno.
 - Ne preporučuje se istodobna primjena opioidnih agonista – antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (vidjeti dio 4.5.).

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotoninergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotoninergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotoninergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Posebne mjere opreza pri uporabi

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena Dorete i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju Dorete istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu strogo preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Doreta. Ponavljana primjena lijeka Doreta može dovesti do OUD-a. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Doreta može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom

(roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Doreta i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

U bolesnika koji su ovisni o opioidima i bolesnika s anamnezom zloupotrebe lijeka ili ovisnosti, liječenje smije trajati samo kratko vrijeme i pod strogim liječničkim nadzorom.

Doreta se smije primjenjivati samo uz poseban oprez u bolesnika s ozljedama glave, u bolesnika sklonih konvulzivnom poremećaju, poremećajima bilijarnog sustava, u stanju šoka, s promjenom stanja svijesti zbog nepoznatih uzroka, s poteškoćama koje utječu na respiratorni centar ili respiratornu funkciju ili s povišenim intrakranijalnim tlakom.

Kod predoziranja, paracetamol u nekih bolesnika može uzrokovati toksično oštećenje jetre.

Mogu se pojaviti simptomi ustezanja slični onima što nastaju tijekom apstinencije od opioida čak i u terapijskim dozama i pri kratkotrajnom liječenju (vidjeti dio 4.8.). Kada bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, preporučljivo je postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. Rijetko su zabilježeni i slučajevi ovisnosti i zlouporabe (vidjeti dio 4.8.).

U jednom ispitivanju je prijavljeno da je primjena tramadola tijekom opće anestezije s enfluranom i dušičnim oksidom pojačala stupanj intraoperativne svjesnosti (engl. *intraoperative recall*). Sve dok ne budu dostupne dodatne informacije, potrebno je izbjegavati primjenu tramadola tijekom nižih stupnjeva anestezije.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Metabolizam putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopska	29%

afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bjelačka	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

Postoperativna primjena u djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena sa:

- *Neselektivnim MAO inhibitorima:* rizik pojave serotoniniskog sindroma (proljevanje, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma).
- *Selektivnim MAO-A inhibitorima:* ekstrapolacija od neselektivnih MAO inhibitora, rizik pojave serotoniniskog sindroma (proljevanje, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma).
- *Selektivnim MAO-B inhibitorima:* simptomi ekscitacije središnjeg živčanog sustava koji podsjećaju na serotoniniski sindrom (proljevanje, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma).

U slučaju nedavnog liječenja MAO inhibitorima, potrebno je odgoditi liječenje tramadolom za barem dva tjedna.

Ne preporučuje se istodobna primjena s:

- *Alkoholom:* alkohol pojačava sedativni učinak opioidnih analgetika; utjecaj na pozornost može upravljanje vozilima i rad na strojevima učiniti opasnim; potrebno je izbjegavati konzumaciju alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.
- *Karbamazepinom i drugim induktorima enzima:* rizik od smanjenja učinkovitosti i kraćeg trajanja učinka zbog smanjenih koncentracija tramadola u plazmi.
- *Opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom):* smanjenje analgetskog učinka putem kompetitivnog blokirajućeg djelovanja na receptore, s rizikom od pojave simptoma ustezanja.

Istodobna primjena koja zahtjeva razmatranje:

- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati mogućnost uzrokovanja konvulzija kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji mogu sniziti granični prag za pojavu napadaja (poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola).
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitori MAO (monoaminoooksidaze) (vidjeti dio 4.3.), triciklički

antidepresivi i mirtazapin može uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

- *Ostali opioidni derivati* (uključujući antitusike i supstitucijske terapije), *benzodiazepini i barbiturati*: Povećani rizik od respiratorne depresije koja može biti fatalna u slučajevima predoziranja.
- *Ostali depresori središnjeg živčanog sustava* kao što su drugi opioidni derivati (uključujući antitusike i supstitucijske terapije), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi sa središnjim djelovanjem, talidomid i baklofen. Ovi lijekovi mogu uzrokovati pojačanu središnju depresiju. Učinak na budnost može dovesti do rizika prilikom upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.
- Istodobna primjena lijeka Doretta s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.
- Istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4.).
- Prilikom istodobnog liječenja Doretom i *derivatima kumarina* (kao što je varfarin) periodički je potrebno provesti procjenu protrombinskog vremena jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR-a.
- *Drugi lijekovi za koje je poznato da inhibiraju CYP3A4*, poput ketokonazola i eritromicina, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj takve interakcije nije ispitan.
- U ograničenom broju ispitivanja, pre- ili postoperativna primjena antiemetika *ondansetrona*, antagonista 5-HT₃ receptora, povećala je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.
- Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom da je Doretta fiksna kombinacija djelatnih tvari koja uključuje tramadol, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Podaci o paracetamolu

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni feto/neonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Podaci o tramadolu

Tramadol se ne smije uzimati za vrijeme trudnoće jer nema dovoljno dostupnih dokaza za procjenu sigurnosti primjene tramadola u trudnica. Ako se tramadol koristi prije ili za vrijeme poroda, ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u minutnom volumenu disanja koje obično nisu klinički značajne.

Dugotrajno liječenje za vrijeme trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja u novorođenčadi nakon poroda, kao posljedica privikavanja.

Dojenje

Budući da je Doretta fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadržava tramadol, **ne smije se koristiti tijekom dojenja.**

Podaci o paracetamolu

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini. Dostupni objavljeni

podaci ne kontraindiciraju primjenu lijekova koji sadrže samo paracetamol tijekom dojenja..

Podaci o tramadolu

Otprilike 0,1% doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Doreta može uzrokovati pospanost ili vrtoglavicu, koje se mogu povećati pri uzimanju alkohola ili drugih depresora središnjeg živčanog sustava. U slučaju pojave takvih simptoma, bolesnik ne smije upravljati vozilima ili raditi na strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su navedene prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s kombinacijom paracetamol/tramadol bile su mučnina, vrtoglavica i somnolencija, uočene u više od 10% bolesnika.

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane					hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji		konfuzija, promjene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforija, poremećaji spavanja	depresija, halucinacije, noćne more	ovisnost o lijeku, delirij	zlorporaba*
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, vrtoglavica	glavobolja, drhtanje	nevoljne kontrakcije mišića, parestezija, amnezija	konvulzije, ataksija, sinkopa, poremećaji govora	
Poremećaji oka				zamagljen vid, mioza, midrijaza	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta			tinitus		
Srčani poremećaji			aritmija, tahikardija, palpitacije		
Krvožilni poremećaji			hipertenzija, navale vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, flatulencija	disfagija, melena		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, pruritus	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			poremećaji mokrenja (disurija i retencija urina), albuminurija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			drhtavica, bol u prsištu		
Pretrage			porast jetrenih transaminaza		

*zabilježeno tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama:

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave kombinacije tramadola i paracetamola.

Tramadol

	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane	promjene apetita		

	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji			promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno depresija), promjene u aktivnosti (obično smanjena, povremeno pojačana), promjene u spoznajnim i osjetilnim sposobnostima (npr. poteškoće pri donošenju odluka, poremećaji percepcije) Navedene nuspojave individualno variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja).
Poremećaji živčanog sustava	motorička slabost		serotoninski sindrom
Srčani poremećaji			bradikardija
Krvožilni poremećaji			posturalna hipotenzija, kolaps
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	depresija disanja, alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, teško disanje)		štucavica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioneurotski edem		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	promjena djelovanja varfarina (uključujući produljenje protrombinskog vremena)	simptomi ustezanja, koji se javljaju vrlo rijetko ako je uporaba tramadolklorida nenadano prekinuta: napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi	simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata, i to: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sustava

Paracetamol

	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija i agranulocitoza (nisu nužno uzročno povezane s uzimanjem paracetamola); hipoprotrombinemija (postoji nekoliko izvješća koje sugeriraju da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju kad se uzima sa supstancama sličnim varfarinu; u drugim studijama protrombinsko vrijeme se nije

			mijenjalo)
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip kože	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom. Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutathiona u tih bolesnika.

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Doreta može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Doreta je fiksna kombinacija djelatnih tvari tramadola i paracetamola. U slučaju predoziranja, simptomi mogu uključivati znakove i simptome toksičnosti karakteristične za tramadol ili paracetamol, ili za obje djelatne tvari.

Simptomi predoziranja tramadolom

U načelu, kod intoksikacije tramadolom očekuju se simptomi slični onima koje imaju drugi analgetici sa središnjim djelovanjem (opioidi). Oni prije svega uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do respiratornog zastoja. Prijavljeni su i slučajevi serotoninškog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je posebno kritično u djece mlađeg uzrasta. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalna bol. Oštećenje jetre može se očitovati 12 do 48 sati nakon unosa. Mogu se pojaviti abnormalnosti u metabolizmu glukoze i metaboličke acidoze. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, kome i smrtnog ishoda. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti čak i kad nema teškog oštećenja jetre. Zabilježene su srčane aritmije i pankreatitis. Oštećenje jetre moguće je u odraslih osoba koje su uzele 7,5-10 g ili više paracetamola. Smatra se da se prekomjerna količina toksičnog metabolita (obično odgovarajuće detoksiciranog pomoću glutathiona pri unosu normalnih doza paracetamola) ireverzibilno veže za tkivo jetre.

Hitno liječenje

- Hitni prijevozna specijalizirani odjel (bolnica).
- Održavanje respiratorne i cirkulatorne funkcije.
- Prije početka liječenja potrebno je uzeti uzorak krvi, što je prije moguće nakon predoziranja.

kako bi se odredile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi, te u svrhu određivanja jetrenih proba.

- Određivanje jetrenih proba na početku (predoziranja) te ponavljanje svaka 24 sata. Obično se opaža porast jetrenih enzima (AST, ALT), što se normalizira nakon jednog ili dva tjedna.
- Isprazniti želudac izazivanjem povraćanja (u bolesnika pri svijesti) ili ispiranjem želuca.
- Potrebno je provoditi suportivne mjere kao što su održavanje prohodnosti dišnih putova i održavanje kardiovaskularne funkcije; nalokson se primjenjuje protiv respiratorne depresije; napadi se mogu kontrolirati diazepamom.
- Tramadol se u minimalnoj mjeri eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije Doretom samo s hemodijalizom ili hemofiltracijom nije prikladno za detoksifikaciju.

U zbrinjavanju predoziranja paracetamolom neophodno je neodgodivo liječenje. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnike se mora hitno uputiti u bolnicu radi neodložnog medicinskog zbrinjavanja, a svaka se odrasla osoba ili adolescent koji je unio približno 7,5 g ili više paracetamola u protekla 4 sata ili svako dijete koje je unijelo ≥ 150 mg/kg paracetamola u protekla 4 sata mora podvrgnuti ispiranju želuca.

Koncentracije paracetamola u krvi treba mjeriti nakon 4 sata od predoziranja kako bi se procijenio rizik pojave oštećenja jetre (putem nomograma predoziranja paracetamolom). Primjena oralnog metionina ili intravenskog N-acetilcisteina (NAC), što može imati koristan učinak do najmanje 48 sati nakon predoziranja, može biti neophodna.

Primjena intravenskog N-acetilcisteina (NAC) je najučinkovitija kada se započne unutar 8 sati od unosa previsoke doze. Međutim, NAC treba dati i ako je prošlo više od 8 sati od predoziranja i nastaviti tijekom cijelog trajanja terapije. Kada se sumnja na teško predoziranje, liječenje NAC-om se započinje bez odlaganja. Opće suportivne mjere moraju biti na raspolaganju.

Bez obzira na prijavljenu količinu unesenog paracetamola, antidot za paracetamol, NAC, treba primijeniti što je moguće prije, ako je moguće unutar 8 sati od predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima; ATK oznaka: N02AJ13.

Mehanizam djelovanja

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je čisti neselektivni agonist μ , δ , i κ opioidnih receptora s većim afinitetom za μ receptore. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom učinku su inhibicija neuronske ponovne pohrane noradrenalina i povećano otpuštanje serotonina. Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, široki raspon analgetskih doza tramadola nema respiratorno depresivni učinak. Slično tome, gastrointestinalna pokretljivost nije modificirana. Kardiovaskularni učinci su općenito blagi. Smatra se da jačina tramadola iznosi jednu desetinu do jednu šestinu jačine morfina.

Točan mehanizam analgetskih svojstava paracetamola nije poznat, te može uključivati središnje i periferne učinke.

Doreta je pozicionirana kao analgetik stupnja II prema WHO ljestvici liječenja boli te se na taj način mora primjenjivati od strane liječnika.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od

2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina. Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola.

Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Tramadol se primjenjuje u racemičnom obliku, a [-] i [+] oblici tramadola i njegovog metabolita M1 nalaze se u krvi. Iako se tramadol brzo apsorbira nakon primjene, njegova apsorpcija je sporija (i njegovo poluvrijeme dulje), nego što je to slučaj s paracetamolom.

Nakon jednokratne oralne primjene tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) tablete, vršne koncentracije u plazmi od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 µg/ml (paracetamol) postižu se nakon 1,8 sati [(+)-tramadol/(-)-tramadol] odnosno 0,9 sati (paracetamol). Srednje vrijednosti poluvremena eliminacije $t_{1/2}$ su 5,1/4,7 sati [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 sata (paracetamol).

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponovljene oralne primjene tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) tableta, nije primijećena klinički značajna promjena u kinetičkim parametrima svake djelatne tvari u usporedbi s parametrima djelatnih tvari primijenjenih zasebno.

Apsorpcija

Racemični tramadol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost jednokratne doze od 100 mg iznosi približno 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost se povećava i dostiže približno 90%.

Nakon primjene tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg), oralna apsorpcija paracetamola je brza i gotovo potpuna te se uglavnom odvija u tankom crijevu. Vršne koncentracije paracetamola u plazmi postižu se u roku od jednog sata, te se ne mijenjaju istovremenom primjenom tramadola.

Oralna primjena tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg) s hranom nema značajan učinak na vršne koncentracije u plazmi ili stupanj apsorpcije, bilo tramadola ili paracetamola, tako da se Doreta može primjenjivati neovisno o obrocima.

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkiva ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Vezanje za proteine plazme mu je oko 20%. Čini se da se paracetamol u velikoj mjeri rasprostranjuje u većini tjelesnih tkiva, osim u masnom tkivu. Njegov prividni volumen distribucije iznosi oko 0,9 l/kg. Relativno mali udio (~20%) paracetamola veže se za proteine plazme.

Biotransformacija

Tramadol se u velikoj mjeri metabolizira nakon oralne primjene. Približno 30% doze izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira putem O-demetilacije (katalizirane pomoću enzima CYP2D6) u metabolit M1 i putem N-demetilacije (katalizirane pomoću CYP3A) u metabolit M2. M1 se dalje metabolizira putem N-demetilacije i konjugacije s glukuronskom kiselinom. Poluvrijeme eliminacije u plazmi za M1 iznosi 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jači je od ishodišnog lijeka. Koncentracije M1 u plazmi su nekoliko puta niže od koncentracija tramadola i nije vjerojatno da bi se doprinos

kliničkom učinku promijenio pri višestrukom doziranju.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna jetrena puta: glukuronidacije i sulfatacije. Drugi navedeni put može se zasititi pri dozama višim od terapijskih. Mali dio (manje od 4%) se metabolizira pomoću citokroma P450 u aktivni intermedijar (N-acetil benzokinonimin) koji se, u normalnim uvjetima primjene, brzo detoksificira putem reduciranog glutationa i izlučuje urinom nakon konjugacije u cistein i merkapturnu kiselinu. Međutim, u slučaju teškog predoziranja, količina ovog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti eliminiraju se uglavnom putem bubrega.

Poluvrijeme eliminacije paracetamola iznosi približno 2 do 3 sata u odraslih osoba. Kraće je u djece i malo dulje u novorođenčadi i bolesnika s cirozom jetre. Paracetamol se uglavnom eliminira stvaranjem glukuro- i sulfo-konjugatnih derivata, ovisnima o dozi. Manje od 9% paracetamola izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku. Kod renalne insuficijencije, poluvrijeme oba spoja je produženo.

Pedijatrijska populacija

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne doze i višekratnih doza u ispitanika u dobi od 1 do 16 godina starosti općenito slične kao u odraslih, kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece do 8 godina starosti.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola ispitivana je u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1. godine života. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije provedeno pretkliničko ispitivanje s *fiksnom kombinacijom (tramadol i paracetamol)* u svrhu ocjene kancerogenih ili mutagenih učinaka ili učinaka na plodnost.

Nije opažen teratogeni učinak koji bi se mogao pripisati lijeku u potomaka štakora oralno tretiranih s *kombinacijom tramadola/paracetamola*.

Kombinacija tramadola/paracetamola je dokazano embriotoksična i fetotoksična u štakora pri dozama toksičnim za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3 puta većim od maksimalne terapijske doze u ljudi. Teratogeni učinak pri toj dozi nije primijećen. Toksičnost za embrij i fetus rezultira smanjenom fetalnom težinom i porastom prekobrojnih rebara. Niže doze, koje su izazvale manje teške toksične učinke u majke (10/87 i 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola) nisu rezultirale toksičnim učincima u embrija ili fetusa.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili potencijalni genotoksični rizik za *tramadol* u ljudi.

Rezultati testova karcinogenosti ne ukazuju na potencijalni rizik *tramadola* za ljude.

Ispitivanja na životinjama s *tramadolom* su otkrila, pri vrlo visokim dozama, učinke na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, koji su u vezi s toksičnošću za majku. Nije bilo utjecaja na fertilitetna reproduktivna svojstva i razvoj potomstva. *Tramadol* prolazi kroz posteljicu. Nije primijećen utjecaj na fertilitet nakon oralne primjene tramadola do doza od 50 mg/kg kod mužjaka štakora i 75 mg/kg kod ženke štakora.

Opsežna istraživanja nisu ukazala na dokaze za relevantni genotoksični rizik kod primjene

paracetamola pri terapijskim (tj. netoksičnim) dozama.

Dugotrajna ispitivanja u štakora i miševa nisu pružila dokaz o relevantnim tumorogenim učincima pri dozama *paracetamola* koje nisu toksične za jetru.

Provedena ispitivanja na životinjama i opsežna iskustva na ljudima do danas nisu donijele dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrste A
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
makrogol 400
polisorbat 80
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC//Al): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ili 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-925943959

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. rujna 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. svibnja 2025.