

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Doreta 37,5 mg/325 mg dispergovateľné tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 37,5 mg tramadólíum-chloridu a 325 mg paracetamolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 1,35 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta.

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety. Priemer tablety: približne 13 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tablety Doreta sú indikované na symptomatickú liečbu stredne silnej až silnej bolesti.

Použitie Dorety má byť vyhradené pacientom, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Použitie Dorety má byť vyhradené pacientom, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu.

Dávka sa má prispôsobiť intenzite bolesti a individuálnej citlivosti pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgézie. Celková denná dávka 8 tabliet sa nemá presiahnuť (čo zodpovedá 300 mg tramadólíum-chloridu a 2 600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší ako šesť hodín.

##### *Dospelí a dospievajúci (12-roční a starší)*

Úvodná odporúčaná dávka sú dve tablety Dorety. Ďalšie dávky možno podať podľa potreby neprekračujúc 8 tabliet za deň (čo zodpovedá 300 mg tramadólíum-chloridu a 2 600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší ako šesť hodín.

Doreta sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je striktné nevyhnutné (pozri časť 4.4). Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba Doretou, potom je potrebné starostlivé a pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami

v liečbe), aby sa zistilo, či je nevyhnutné pokračovanie liečby.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. Preto sa liečba tejto populácie neodporúča.

#### *Starší pacienti*

Úprava dávky obvykle nie je potrebná u pacientov do 75 rokov bez klinických prejavov pečenej alebo obličkovej insuficiencie. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to potrebné, môže sa interval medzi dávkami predĺžiť podľa potrieb pacienta.

#### *Renálna insuficiencia/dialýza*

U pacientov s renálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami podľa potrieb pacienta.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.4). Vzhľadom na prítomnosť paracetamol Doretu nemajú užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Dispergovateľné tablety sa majú rozpustiť v pohári vody zamiešaním lyžičkou alebo prehltnúť vcelku, s dostatočným množstvom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiace analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liečivami.

Doreta sa nemá podávať pacientom, ktorí súbežne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 2 týždňov po ich vysadení (pozri časť 4.5).

Závažná porucha funkcie pečene.

Liečbou nekontrolovaná epilepsia (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### **Upozornenia**

- U dospelých a dospievajúcich (12-ročných a starších) sa nesmie prekročiť maximálna denná dávka 8 tabliet Doretu. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má oznámiť, že bez pokynu lekára nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného), alebo lieky obsahujúce tramadólum-chlorid.
- Doreta sa neodporúča pri závažnej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu < 10 ml/min).
- Doreta sa nemá užívať pri závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene sú väčšie riziká predávkovania paracetamolom. V menej závažných prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.
- Doreta sa neodporúča pri závažnej respiračnej insuficiencii.
- Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých na opioidoch. Tramadol, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfínu.
- U pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo používali iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, obzvlášť selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká, boli zaznamenané kŕče. Epileptickí pacienti, kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní k záchvatom, sa majú liečiť Doretou iba za nevyhnutných okolností.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach boli zaznamenané kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčaný horný limit dávky.

- Súbežné používanie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufín, buprenorfín, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

#### Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zväziť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

#### Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť.

Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácie	Prevalencia %
Africká/Etiópska	29%
Afroamerická	3,4% až 6,5%
Ázijská	1,2% až 2%
Kaukazská	3,6% až 6,5%
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

#### Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

#### Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

### Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

### **Opatrenia pri používaní**

#### Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky

Súbežné užívanie Dorety a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže spôsobiť sedáciu, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie so sedatívными liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o súbežnom predpisovaní Dorety a sedatívnych liekov, má byť použitá najnižšia účinná dávka a trvanie súbežnej liečby má byť čo najkratšie.

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*), najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Pacienti majú byť pozorne sledovaní pre prejavy a symptómy respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby si boli vedomí týchto symptómov (pozri časť 4.5).

Tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť sa môžu vyvinúť aj pri terapeutických dávkach. Klinická potreba analgetickej liečby sa má pravidelne prehodnocovať (pozri časť 4.2). U pacientov závislých na opioidoch a u pacientov s anamnézou zneužívania drog alebo drogovej závislosti má liečba trvať iba krátku dobu a má byť pod dohľadom lekára.

Doreta sa má používať s opatrnosťou u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulzívnym poruchám, poruchám žľazových ciest, v šokovom stave, v zmenenom stave vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Príznaky z vysadenia, podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov, sa môžu vyvinúť aj pri terapeutických dávkach a pri krátkodobej liečbe (pozri časť 4.8). Symptómom z vysadenia lieku sa možno vyhnúť znížením dávok počas vysadzovania lieku, najmä po dlhodobej liečbe. Zriedkavo sa hlásili prípady závislosti a abúzu (pozri časť 4.8).

V jednej štúdií sa pri použití tramadolu počas celkovej anestézie s enfluránom a oxidom dusným zaznamenalo vystupňovanie intraoperačného návratu k vedomiu. Až kým nebudú dostupné ďalšie informácie, je potrebné vyhnúť sa použitiu tramadolu pri ľahkej anestézii.

### *Sacharóza*

Doreta obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### ***Súbežné použitie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované:***

- *Neselektívne inhibítory MAO*  
Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, nadmerné potenie, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.
- *Selektívne inhibítory MAO-A*  
Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, nadmerné potenie, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.

- *Selektívne inhibítory MAO-B*

Príznaky centrálnej excitácie pripomínajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, nadmerné potenie, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.

V prípade nedávnej liečby inhibítormi MAO sa musí urobiť pred liečbou tramadolom dvojtýždňový odklad.

**Neodporúča sa súbežné použitie s nasledujúcimi liekmi:**

- *Alkohol*

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík. Účinok na bdelosť môže urobiť vedenie vozidiel a obsluhu strojov nebezpečnými. Treba sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- *Karbamazepín a iné indukory enzýmov*

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadolu.

- *Opioidné agonisty/antagonisty (buprenorfín, nalbufín, pentazocín)*

Zníženie analgetického účinku kompetitívnou blokádou receptorov s rizikom vzniku syndrómu z vysadenia.

**Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť**

- Tramadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť potenciál vzniku kŕčov pre selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), tricyklické antidepresíva, antipsychotiká a lieky na zníženie prahu kŕčov (ako bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).
- Súbežná terapeutická dávka tramadolu a sérotonergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín môžu vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).
- *Iné opioidové deriváty* (vrátane antitusík a substitučnej liečby). V prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.
- *Iné centrálné tlmivé lieky*, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučnej liečby), iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén. Tieto liečivá môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže urobiť vedenie motorových vozidiel a obsluhu strojov nebezpečnými.
- Súbežné užívanie opioidov so sedatívnyimi liekmi ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti pre aditívny tlmivý účinok na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania má byť obmedzené (pozri časť 4.4).
- Keď sa podáva Doreta súbežne so zlúčeninami podobnými warfarínu, má sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času, kvôli hláseniam o zvýšenom INR.
- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonistu *ondansetrónu* vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnými bolesťami.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Keďže Doreta je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa používať v gravidite.

##### Údaje týkajúce sa paracetamolu:

Štúdie na zvieratách nie sú postačujúce na potvrdenie reprodukčnej toxicity. Veľké množstvo údajov

od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu in utero poskytujú nepresvedčivé výsledky.

#### *Údaje týkajúce sa tramadolu:*

Nie je dostatok dôkazov pre hodnotenie bezpečnosti tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred a počas pôrodu nemá vplyv na kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny v rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Dlhotrvajúca liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návyku.

#### Dojčenie

Keďže Doreta je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia alebo alternatívne sa má dojčenie počas liečby tramadolom prerušiť. Prerušenie dojčenia po jednorazovej dávke Dorety nie je vo všeobecnosti nevyhnutné.

#### *Údaje týkajúce sa paracetamolu:*

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve.

#### *Údaje týkajúce sa tramadolu:*

Približne 0,1 % dávky tramadolu užitej matkou sa vylúči do materského mlieka. V období bezprostredne po pôrode zodpovedá táto hodnota pri perorálnej dennej dávke matky až do 400 mg, priemernému množstvu tramadolu požitému dojčenými novorodencami na úrovni 3 % dávky, odvodené od telesnej hmotnosti matky. Z toho dôvodu sa tramadol nemá užívať počas dojčenia alebo alternatívne sa má dojčenie v priebehu liečby tramadolom prerušiť. Po jednorazovej dávke tramadolu nie je vo všeobecnosti nevyhnutné dojčenie prerušiť.

#### Fertilita

Monitorovanie lieku po jeho uvedení na trh nepreukázalo vplyv tramadolu na plodnosť. Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv tramadolu na plodnosť. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na fertilitu s kombináciou tramadol a paracetamol.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tramadol môže spôsobiť ospalosť alebo závrat, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom alebo inými látkami tlmiacimi CNS. Ak je pacient takto ovplyvnený, nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadol boli nauzea, závraty a spavosť pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie výskytu sú definované takto:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov podľa jednotlivých orgánových systémov:

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy						hypoglykémia
Psychické poruchy		stavy zmätenosti, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, euforická nálada), poruchy spánku	depresia, halucinácie, nočné mory	delírium, lieková závislosť	zneužitie lieku*	
Poruchy nervového systému	závrat, ospalosť	bolesť hlavy, chvenie	mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia	ataxia, kŕče, synkopa, poruchy reči		
Poruchy oka				rozmazané videnie, mióza, mydriáza		
Poruchy ucha a labýrintu			tinnitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácie, tachykardia, arytmia			
Poruchy ciev			hypertenzia, návaly tepla			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia	dysfágia, meléna			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		nadmerné potenie, pruritus	kožné reakcie (napr. vyrážky, žihľavka)			
Poruchy obličiek a močových ciest			albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a zadržiavanie moču)			

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			triaška, bolesť na hrudníku			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie hladiny pečeňových transamináz			

\*Hlásené po uvedení lieku na trh.

Hoci sa počas klinických skúšaní nepozorovali nasledovné nežiaduce účinky, ktoré súvisia s podávaním tramadolu alebo paracetamolu, nedá sa ich výskyt vylúčiť:

#### *Tramadol*

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps (tramadol).
- Postmarketingové sledovanie tramadolu odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ): zmeny chuti, motorická slabosť, útlm dýchania.
- Po podaní tramadolu sa môžu vyskytnúť psychické vedľajšie účinky, ktorých charakter a intenzita sa individuálne menia (v závislosti od osobnosti a dĺžky liečby). Tieto účinky zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne euforická nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny v kognitívnej a senzorickej kapacite (napr. poruchy spôsobu rozhodovania a percepcie).
- Zaznamenalo sa zhoršenie astmy, i keď sa príčinný vzťah nepotvrdil.
- Poruchy nervového systému: Neznáme: Sérotonínový syndróm.
- Môžu sa vyskytnúť nasledovné príznaky syndrómu z vysadenia lieku, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli aj nasledovné iné príznaky, keď sa tramadólum-chlorid náhle prestal užívať: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinnitus a neobvyklé CNS príznaky.
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: frekvencia neznáma: štikútka.

#### *Paracetamol*

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa krvné dyskrázie, vrátane trombocytopenie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahovali k paracetamolu.
- Niekoľké hlásenia naznačujú, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií.
- Poruchy metabolizmu a výživy: s neznámou frekvenciou boli hlásené prípady pyroglutamovej acidózy (PGA), keď sa paracetamol používal samostatne alebo spolu s flukloxacilínom, najmä u pacientov s rizikovými faktormi a pri dlhodobej liečbe (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Doreta je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania, príznaky môžu zahŕňať prejavy a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv.



### Príznaky predávkovania tramadolom

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky, ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Tieto účinky zahŕňajú predovšetkým miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dychu.

Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

### Príznaky predávkovania paracetamolom

Predávkovanie sa týka obzvlášť malých detí. Príznaky predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách sú bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže objaviť 12 až 48 hodín po užití. Môžu sa vyskytnúť abnormality glukózového metabolizmu a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave sa môže poškodenie pečene vyvinúť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže rozvinúť dokonca za neprítomnosti závažného poškodenia pečene. Hlásili sa srdcové arytmie a pankreatitída.

Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 7,5 - 10 g alebo viac paracetamolu. Predpokladá sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne dostatočne detoxikované glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečenné tkanivo.

### Záchranná liečba:

- Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.
- Podpora dýchacích a obehových funkcií.
- Pred začatím liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a vykonanie pečenných testov.
- Pečenné testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizujú.
- Vyprázdniť žalúdok prinútením pacienta k vracaniu (ak je pacient pri vedomí) podráždením alebo výplachom žalúdka.
- Musia sa začať podporné opatrenia, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií; na odvrátenie dychového útlmu sa má použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.
- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Liečba akútnej intoxikácie Doretou len hemodialýzou alebo hemofiltráciou preto nie je vhodná na detoxikáciu.

Okamžitá liečba je pri predávkovaní paracetamolom nevyhnutná. Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrenie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý užil okolo 7,5 g alebo viac paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách alebo každé dieťa, ktoré užilo  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, musí podstúpiť výplach žalúdka. Koncentrácie paracetamolu v krvi sa musia merať neskôr ako 4 hodiny po predávkovaní, aby bolo možné určiť riziko rozvoja poškodenia pečene (pomocou nomogramu predávkovania paracetamolom). Najneskôr do 48 hodín po predávkovaní môže byť potrebné podať perorálne metionín alebo intravenózne N-acetylcysteín (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok. Podávanie intravenózneho NAC je najprospešnejšie, keď sa začne do 8 hodín od užitia nadmernej dávky. Avšak, NAC sa má podať aj vtedy, keď čas od podania nadmernej dávky je dlhší ako 8 hodín a má pokračovať celý terapeutický postup. Liečba NAC musí začať ihneď, keď je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na hlásené množstvo užitého paracetamolu sa musí perorálne alebo intravenózne podať antidotum paracetamolu, NAC, tak rýchlo, ako je to možné. Ak je to možné, v rozmedzí 8 hodín po predávkovaní.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami, tramadol a paracetamol, kombinácia, ATC kód: N02AJ13.

#### *Analgetiká*

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidných receptorov s vyššou afinitou k  $\mu$  receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalínu a posilnenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá, na rozdiel od morfinu, tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je vo všeobecnosti slabý. Sila tramadolu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinú morfinu.

Presný mechanizmus analgetických vlastností paracetamolu je neznámy a môže zahŕňať centrálnu a periférnu účinky.

Doreta je vo WHO rebríčku bolesti zaradená ako analgetikum II. stupňa a lekár ju má podľa toho používať.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol sa podáva v racemickej forme a [-] a [+] formy tramadolu a jeho metabolitu M1 sa zistili v krvi. Hoci sa tramadol po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas dlhší) ako u paracetamolu.

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety tramadolu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) sa dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadol/(-) tramadol] po 1,8 h a 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) po 0,9 h. Priemerné eliminačné polčasy sú  $t_{1/2}$  5,1/4,7 h [(+) tramadol/(-) tramadol] a 2,5 h (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní fixnej kombinácie liečiv tramadol/paracetamol zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov jednotlivého liečiva v porovnaní s parametrami liečiv užívaných samostatne.

#### Absorpcia

Racemát tramadolu sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní 100 mg dávky je približne 75 %. Po opakovanom podaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosahuje približne 90 %.

Po perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu je absorpcia paracetamolu rýchla a skoro úplná, a prebieha prevažne v tenkom čreve. Maximálne plazmatické koncentrácie paracetamolu sa dosiahnu za hodinu a nie sú ovplyvnené súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie tramadolu/paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu alebo rozsah absorpcie či tramadolu alebo paracetamolu, takže Doreta sa môže podávať nezávisle od času jedla.

#### Distribúcia

Tramadol má vysokú afinitu k tkanivám ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %.

Ukazuje sa, že paracetamol sa v širokej miere distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 0,9 l/kg. Na plazmatické proteíny sa viaže relatívne malá

časť (približne 20 %) paracetamolu.

### Biotransformácia

Tramadol sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje. Okolo 30 % dávky sa vylučuje do moču ako nezmenené liečivo, zatiaľ čo 60 % dávky sa vylučuje ako metabolity.

Tramadol sa metabolizuje *O*-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na M1 metabolit a *N*-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 je ďalej metabolizovaný *N*-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Plazmatický eliminačný polčas M1 je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší než pôvodné liečivo. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako tramadolu a ich prínos ku klinickému efektu sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni dvomi hlavnými hepatálnymi cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá cesta sa môže rýchlo saturovať vyššími ako terapeutickými dávkami. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje cez cytochróm P450 na aktívny medziprodukt (N-acetylbenzochinónimín), ktorý sa za normálnych podmienok použitia rýchlo detoxikuje redukovaným glutatiónom a po konjugácii na cysteín a kyselinu merkapturovú sa vylučuje do moču. Pri veľkom predávkovaní sa však množstvo tohto metabolitu zvyšuje.

### Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami.

Polčas paracetamolu u dospelých je približne 2 až 3 hodiny. U detí je kratší a u novorodencov a pacientov s cirhózou je trochu dlhší. Paracetamol sa eliminuje hlavne formou od dávky závislých glukuro- a sulfo- konjugovaných derivátov. Menej ako 9 % nezmeneného paracetamolu sa vylučuje do moču. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

Neuskutočnili sa predklinické štúdie s fixnou kombináciou (*tramadol a paracetamol*) na hodnotenie jej karcinogénnych a mutagénnych účinkov a jej účinkov na fertilitu.

V potomstve potkanov perorálne liečených *kombináciou tramadol/paracetamol* sa nepozoroval teratogénny účinok, ktorý by sa mohol prisúdiť lieku.

*Kombinácia tramadol/paracetamol* v dávke toxickej u samíc potkanov (50/434 mg/kg) sa ukázala byť embryotoxickou a fetotoxickou. Išlo o 8,3-násobok maximálnej terapeutickej dávky u ľudí.

Teratogénny účinok sa pri tejto dávke nepozoroval. Embryotoxicita a fetotoxicita mali za následok zníženie hmotnosť plodu a zvýšenie výskytu nadpočetných rebier. Nižšie dávky spôsobujúce menej závažný materno-toxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenicity neodhalili potenciálne genotoxické riziko užívania *tramadolu* pre ľudí.

Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko *tramadolu* pre ľudí.

Štúdie s *tramadolom* na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývin orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s maternotoxicitou. Fertilita, reprodukčné správanie a vývin potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza cez placentu. Fertilita samcov a samíc nebola ovplyvnená.

Rozšírené výskumy nepreukázali žiadny dôkaz relevantného genotoxického rizika *paracetamolu* v terapeutických (t.j. v netoxických) dávkach.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neposkytli žiadny dôkaz relevantných tumorigénnych účinkov v ne-hepatotoxických dávkovaniach *paracetamolu*.

Štúdie na zvieratách a rozsiahle skúsenosti u ľudí doteraz neposkytli žiadne dôkazy reprodukčnej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

predželatínovaný kukuričný škrob

krospovidón (typ A)

mikrokryštalická celulóza

sukralóza

stearát horečnatý (E470b)

Prírodná pomarančová príchuť (obsahuje sacharózu, akáciu, maltodextrín a prírodnú pomarančovú príchuť)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister

Blister (OPA/Alu/PVC//papier/Alu): 10, 20, 30, 50, 60 a 90 dispergovateľných tabliet, v škatuľke.

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 20, 30, 50, 60 a 90 dispergovateľných tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg. č.: 65/0034/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. február 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).