

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Doreta SR 75 mg/650 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 75 mg tramadólium-chloridu, čo zodpovedá 65,88 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Oválne, bikonvexné, dvojvrstvé filmom obalené tablety bielej až takmer bielej farby na jednej strane a svetložlté na druhej strane, s tmavými škvrnami (dĺžka: okolo 20 mm, šírka: okolo 11 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doreta SR je indikovaná na symptomatickú liečbu stredne silnej až silnej bolesti u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov.

Použitie Dorety SR má byť vyhradené pacientom, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1) a pre ktorých by bolo prospešné použitie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním na základe klinického posúdenia ošetrojúceho lekára.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (12-roční a starší)

Použitie Dorety SR má byť vyhradené pacientom, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu. Doreta SR sa má ďalej používať iba u pacientov, u ktorých by na základe klinického posúdenia ošetrojúceho lekára bola prospešná pri liekovej forme s predĺženým uvoľňovaním.

Dávka sa má nastaviť individuálne podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti u pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgézie.

Odporúčaná úvodná dávka je jedna až dve tablety Dorety SR (čo zodpovedá 75 mg alebo 150 mg tramadólium-chloridu a 650 mg alebo 1300 mg paracetamolu). Ak je to potrebné, môžu byť podané ďalšie dávky, neprekračujúc 4 tablety za deň (čo zodpovedá 300 mg tramadólium-chloridu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 12 hodín.

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

Pacientom má byť predpísaná vhodná veľkosť balenia Dorety SR, pričom sa berú do úvahy individuálne potreby pacientov, povaha liečených ochorení a možnosť zneužitia.

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 nedostatočnosti. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to potrebné, môže sa interval medzi dávkami predĺžiť podľa potrieb pacienta.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek 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 je Doreta SR kontraindikovaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety sa musia prehltnúť vcelku s dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa nesmú drviť alebo žuvať.

4.3 Kontraindikácie

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

Akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi.

Doreta SR 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 nemá prekročiť maximálna denná dávka 4 tablety Dorety SR.

Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má oznámiť, že bez lekárskeho dohľadu nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného), alebo lieky obsahujúce tramadólum-chlorid.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatálnu toxicitu, ktorá môže viesť k zlyhaniu pečene alebo k smrti.

Skúsenosti s predávkovaním paracetamolom vo forme s okamžitým uvoľňovaním ukazujú, že klinické prejavy poškodenia pečene sa vyskytujú zvyčajne po 24 až 48 hodinách a kulminujú zvyčajne po 4 až

6 dňoch. Aj u pacientov bez príznakov alebo prejavov predávkovania môže byť potrebné dlhodobé sledovanie a liečba kvôli riziku oneskoreného poškodenia pečene.

Keďže Doreta SR je liek s predĺženým uvoľňovaním, absorpcia sa pri predávkovaní predĺži. Maximálna plazmatická koncentrácia sa môže vyskytnúť neskôr, môže sa vyskytnúť viac ako jedno maximum a vysoké koncentrácie, najmä po veľkých dávkach, môžu pretrvávajúť niekoľko dní.

Štandardné protokoly odberu vzoriek a liečebný režim používaný pri liečbe predávkovania paracetamolom vo forme s okamžitým uvoľňovaním preto nie sú dostatočné.

Antidotum sa má podať čo najskôr a má sa dávkovať podľa odporúčaní miestne určeného centra, ktoré sa má kontaktovať ohľadom poradenstva (pozri časť 4.9).

Doreta SR sa neodporúča pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min). Doreta SR je kontraindikovaná 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 SR sa neodporúča pri ťažkej respiračnej insuficiencii.

Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých na opioidoch. Tramadol, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.

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 lokálnu anestéziu, boli zaznamenané kŕče. Epileptickí pacienti, kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní k záchvatom, sa majú liečiť Doretou SR iba v nevyhnutných prípadoch. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach boli zaznamenané kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčaný horný limit dávky.

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

Poruchy dýchania počas spánku

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.

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.

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 zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Opatrenia pri používaní

Súbežné užívanie Dorety SR a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky môže viesť k sedácii, respiračnú depresiu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o predpisovaní Dorety SR súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie 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.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Tolerancia, fyzická a psychická závislosť sa môžu vyvinúť aj pri terapeutických dávkach, hlavne pri dlhodobom používaní. 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 SR sa má používať s opatrnosťou u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulzívnym poruchám, poruchám žlčových ciest, v šokovom stave, v zmenenom stave vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

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). Keď pacient viac nevyžaduje liečbu tramadolom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa zabránilo abstinenčným príznakom.

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

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 predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, 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.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.
- *A-selektívne inhibítory MAO*
Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO, riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, nadmerné potenie, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.
- *B-selektívne inhibítory MAO*
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. Je potrebné sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.
- *Karbamazepín a iné induktory enzýmov*
Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadolu.
- *Opioidné agonisty/antagonisty (buprenorfín, nalbufrín, pentazocín)*
Zníženie analgetického účinku kompetitívnou blokádou receptorov s rizikom vzniku syndrómu z vysadenia.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné uvážiť:

- 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 iné 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), *benzodiazepíny a barbituráty*: v prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.
- *Iné lieky tlmiace centrálny nervový systém*, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučnej liečby), barbituráty, benzodiazepíny, 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 sedatívami ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).
- Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní Dorety SR a *kumarínových derivátov* (napr. warfarínu), kvôli hláseniam o zvýšenom INR so závažným krvácaním a ekchymózou u niektorých pacientov.
- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT₃ 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 je Doreta SR fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa používať v gravidite.

Údaje týkajúce sa paracetamolu:

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:

Tramadol sa nemá používať počas gravidity, keďže 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 je Doreta SR fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia viac ako jedenkrát alebo alternatívne sa má dojčenie počas liečby tramadolom prerušiť.

Údaje týkajúce sa paracetamolu:

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje o paracetamole nekontraindikujú dojčenie u žien užívajúcich jednodložkové lieky obsahujúce iba paracetamol.

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 tieto účinky vyvoláva, pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

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

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

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 | závraty, spavosť | bolesti hlavy, chvenie | mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia | ataxia, kŕče, synkopa, poruchy reči | | sérotonínový syndróm |
| Poruchy oka | | | | rozmazané videnie, mióza, mydriáza | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | tinnitus | | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | palpitácie, tachykardia, arytmia | | | |
| Poruchy ciev | | | hypertenzia, návaly tepla | | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | | dyspnoe | | | štikútko |

| | | | | | | |
|--|--------|---|--|--|--|--|
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nauzea | vracanie, obstipácia, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia | dysfágia, meléna | | | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | nadmerné potenie, svrbenie | kožné reakcie (napr. vyrážky, žihľavka) | | | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a retencia moču) | | | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | | | triaska, bolesť hrudníka | | | |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | | | zvýšenie pečeňových transamináz | | | |

*Hlásené po uvedení lieku na trh.

Hoci sa počas klinických štúdií 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, svalová 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 povznesená 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.
- Môžu sa vyskytnúť nasledujúce príznaky reakcií z vysadenia, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli aj nasledujúce iné príznaky, keď sa tramadólum-chlorid náhle prestal užívať: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinnitus a neobvyklé CNS príznaky.

Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa krvné dyskrázie, vrátane trombocytopénie a agranulocytózy, ktoré sa však bezpodmienečne 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 SR 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. 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 pacientov, ktorí užili potenciálne toxickú dávku nad 6 g (dospelí) alebo 150 mg/kg (deti). Určité skupiny pacientov majú vyššie riziko paracetamolovej toxicity, napríklad pacienti s poruchou funkcie pečene, s chronickým užívaním alkoholu, podvýživní pacienti alebo pacienti dlhodobo liečení inductormi CYP450; hepatotoxická dávka je nižšia, okolo 100 mg/kg.

Predpokladá sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne dostatočne detoxikované glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečenevé tkanivo.

Skúsenosti s predávkovaním paracetamolom vo forme s okamžitým uvoľňovaním ukazujú, že klinické prejavy poškodenia pečene sa vyskytujú zvyčajne po 24 až 48 hodinách a kulminujú zvyčajne po 4 až 6 dňoch. Vzhľadom na formu s predĺženým uvoľňovaním je potrebné pri predávkovaní Doretou SR vziať do úvahy možnosť oneskorenia výskytu a kulminácie klinických prejavov poškodenia pečene.

Záchranná liečba

- Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.
- Podpora dýchacích a obehových funkcií.
- Vzorky krvi sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a vykonanie pečenevých testov.
- Pečenevé testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 12 až 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, ak je to v súlade so súčasne platnými miestnymi odporúčaniami.

Liečba predávkovania paracetamolom

Okamžitá liečba je pri predávkovaní paracetamolom nevyhnutná. Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrenie i napriek nedostatku významných včasných príznakov.

Keďže Doreta SR je liek s predĺženým uvoľňovaním, absorpcia sa pri predávkovaní predĺži, maximálna plazmatická koncentrácia sa môže vyskytnúť neskôr, môže sa vyskytnúť viac ako jedno maximum a vysoké koncentrácie, najmä po veľkých dávkach, môžu pretrvávajúť niekoľko dní.

Štandardné protokoly odberu vzoriek a liečebné režimy používané pri liečbe predávkovania formami s okamžitým uvoľňovaním, vrátane nomogramu liečby preto nie sú dostatočné a liečba musí byť individualizovaná.

Ak sa potvrdí alebo existuje podozrenie na predávkovanie, pacient má byť okamžite odporučený na urgentnú a odbornú liečbu. K tomu má dôjsť aj u pacientov bez príznakov alebo prejavov predávkovania kvôli riziku oneskoreného poškodenia pečene. **Ohľadom poradenstva pri liečbe má byť kontaktované miestne určené centrum (Národné toxikologické informačné centrum, tel.: +421 2 5477 4166, email: ntic@ntic.sk, <http://www.ntic.sk/>).**

Ak je to uvedené v miestne platných odporúčaniach pre liečbu, má sa podať aktívne uhlie. Prvá dávka sa má podať čo najskôr po predávkovaní a ďalšia dávka 4 - 6 hodín po prvej dávke.

Vo všetkých prípadoch, kedy je známe alebo je podozrenie na predávkovanie ≥ 10 g paracetamolu (alebo ≥ 150 mg/kg telesnej hmotnosti u detí), alebo ak nie je známa dávka, je potrebné ihneď začať liečbu antidotom (zvyčajne N-acetylcysteínom (NAC)) bez ohľadu na začiatočnú hladinu paracetamolu v sére, pretože hladina paracetamolu v sére pri akútnom predávkovaní Doretou SR s predĺženým uvoľňovaním môže vrcholiť až 24 hodín po užití.

Ak si podávanie liečby v súlade s miestne platnými odporúčaniami vyžaduje zavedenie NAC v nižšej prahovej dávke (napr. 6 g), je potrebné postupovať podľa týchto odporúčaní.

Ak bolo užitých < 10 g paracetamolu a čas od užívania je známy, má sa vo vhodných intervaloch (napr. 4, 6 a 8 hodín po užití) odobrať viacero vzoriek paracetamolu v sére. Ak sú koncentrácie paracetamolu v sére naďalej detekovateľné, majú sa zväžiť ďalšie vzorky. Liečba antidotom (zvyčajne N-acetylcysteínom) sa má začať, ak koncentrácia s-paracetamolu prekročí 650 $\mu\text{mol/L}$ za 4 hodiny, 450 $\mu\text{mol/L}$ za 6 hodín, 325 $\mu\text{mol/L}$ za 8 hodín alebo 160 $\mu\text{mol/L}$ za 12 a 18 hodín po užití.

Ak je čas od užívania neznámy alebo nie je možné získať sérovú koncentráciu paracetamolu do 8 hodín od predávkovania, odporúča sa zahájiť liečbu antidotom (zvyčajne N-acetylcysteínom) bez čakania na to, kým budú dostupné koncentrácie paracetamolu v sére.

Liečba N-acetylcysteínom sa má predĺžiť po prvom 21-hodinovom cykle NAC, ak hladina paracetamolu zostáva nad hranicou detekcie (alebo vyššou ako 10 mg/l) alebo ak sa zvyšuje ALT (viac ako 100 U/l) a má sa pokračovať, kým hladina paracetamolu nie je pod hranicou detekcie (alebo 10 mg/l) a ALT neklesne pod 100 U/l.

Antidotum sa má dávkovať podľa odporúčaní miestne určeného centra (Národné toxikologické informačné centrum, tel.: +421 2 5477 4166, email: ntic@ntic.sk, <http://www.ntic.sk/>).

Liečba predávkovania tramadolom

Majú byť zavedené podporné opatrenia, ako je udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií. Naloxón sa má použiť na zvrátenie respiračnej depresie, záchvaty sa môžu kontrolovať diazepamom. Je potrebné vziať do úvahy formu tramadolu s predĺženým uvoľňovaním v Dorete SR (t.j. môžu byť potrebné opakované dávky). Ak je to potrebné, majú sa prijať ďalšie podporné opatrenia.

Tramadol sa minimálne eliminuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto samotná hemodialýza alebo hemofiltrácia nie je vhodná na detoxikáciu pri liečbe akútnej intoxikácie liekom Doreta SR.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami, ATC kód: N02AJ13.

Analgetiká

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista μ , δ a κ opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho 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.

Mechanizmus účinku

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

Doreta SR 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 metabolit M1 sa zistili v krvi. Hoci sa tramadol po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas dlhší) ako u paracetamolu.

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní kombinácie tramadol/paracetamol (zloženie s okamžitým uvoľňovaním) 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 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 je absorpcia paracetamolu skoro úplná.

Po jednorazovom a opakovanom podaní Dorety SR nalačno sa najvyššie plazmatické koncentrácie tramadolu a O-demetylovaného tramadolu dosiahli za približne 4,5 hodiny. Perorálna absorpcia paracetamolu bola rýchla s najvyššími plazmatickými koncentraciami dosiahnutými za približne 30 minút po podaní.

Pri podaní tramadólíum-chloridu/paracetamolu vo forme tabliet s okamžitým uvoľňovaním a tabliet s predĺženým uvoľňovaním nalačno bola najvyššia plazmatická koncentrácia (c_{max}) tramadolu, O-demetylovaného tramadolu a paracetamolu a expozícia (AUC) rovnakej dávky podanej v 12-hodinovom intervale (t.j. tramadólíum-chlorid/paracetamol 37,5 mg/325 mg tablety s okamžitým uvoľňovaním podané každých 6 hodín a tramadólíum-chlorid/paracetamol 75 mg/650 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním podané každých 12 hodín) podobná a môže byť zameniteľná. Podávanie tabliet s predĺženým uvoľňovaním spôsobuje menej časté zmeny plazmatických koncentrácií v porovnaní s tabletami s okamžitým uvoľňovaním.

Perorálne podanie Dorety SR s jedlom nemá klinicky významný vplyv na maximálnu plazmatickú

koncentráciu alebo rozsah absorpcie tramadolu alebo paracetamolu. Doreta SR 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. Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A a CYP2D, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže ovplyvniť plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu. 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.

V porovnaní s hodnotami pozorovanými u dospelých, polčas paracetamolu je u detí 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.

Po jednorazovom podaní Dorety SR nalačno bol priemerný polčas eliminácie tramadolu 6,4 hodiny a paracetamolu 6,9 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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 tramadol/paracetamol) 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 zníženú 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 u mužov a žien 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 nehepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

predželatínovaný kukuričný škrob
hypromelóza (typ 2208, 100 mPa.s)
kopovidón
sodná soľ kroskarmelózy
žltý oxid železitý (E172)
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearyl-fumarát sodný

Obalová vrstva:

polyvinylalkohol
makrogol 3350
mastenec

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

10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v PVC/PVDC//Alu blistri v škatuľke.
10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním v blistri odolnom voči deťom

(PVC/PVDC biela fólia, papierová/Alu fólia) 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 REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0452/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 6. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. júla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024

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