

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DORETA/ ДОРЕТА 37,5 mg/325 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 37,5 mg трамадол хидрохлорид и 325 mg парацетамол.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

Ексципиенс со познато дејство

Секоја филм-обложена таблета содржи 1,25 mg натриум.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите се овални и малку биконвексни, со жолто-кафена боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Таблетите Дорета се индицирани за симптоматска терапија на умерена до силна болка.

Употребата на лекот Дорета треба да се ограничи само кај пациентите со умерена до силна болка кои имаат потреба од комбинацијата на трамадол и парацетамол (погледнете исто така и во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Употребата на лекот Дорета треба да се ограничи само кај пациентите со умерена до силна болка кои имаат потреба од комбинацијата на трамадол и парацетамол.

Дозата треба да се прилагоди според интензитетот на болката и индивидуалната осетливост на пациентот. Треба да се избере најниската ефикасна доза за аналгезија. Не треба да се надминува вкупната доза од 8 таблети (еквивалентно на 300 mg трамадол хидрохлорид и 2600 mg парацетамол) дневно. Интервалот помеѓу дозите не треба да биде помал од 6 часа.

Возрасни и адолесценти (на возраст од 12 години и постари)

Се препорачува почетна доза од 2 таблети Дорета. По потреба, може да се земаат и дополнителни дози, но не повеќе од 8 таблети (што е еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол) дневно.

Дозниот интервал не треба да биде пократок од 6 часа.

Во ниеден случај, лекот Дорета не треба да се администрира подолго отколку што е навистина потребно (погледнете исто така во точка 4.4). Доколку е потребно повторување на долготрајната терапија со лекот Дорета поради природата и сериозноста на болеста, потребно е внимателно и редовно следење (со прекини на терапијата, кога е возможно), за да се процени дали е неопходно да се продолжи со терапијата.



Handwritten signature or initials.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на лекот Дорета не е утврдена кај деца на возраст под 12 години. Поради тоа, не се препорачува терапија со лекот кај оваа популација.

Постари пациенти

Кај пациенти на возраст под 75 години вообичаено не е потребно прилагодување на дозата без клиничка манифестација на хепатална или ренална инсуфициенција. Кај пациентите постари од 75 години може да се појави пролонгирана елиминација. Затоа, доколку е потребно, дозниот интервал треба да се продолжи во согласност со потребите на пациентот.

Ренална инсуфициенција/дијализа

Кај пациенти со ренална инсуфициенција постои продолжена елиминација на трамадол. Кај овие пациенти продолжувањето на дозните интервали треба внимателно да се земе во предвид во согласност со потребите на пациентот.

Хепатално нарушување

Кај пациентите со хепатални нарушувања постои продолжена елиминација на трамадол. Кај овие пациенти продолжувањето на дозните интервали треба внимателно да се разгледа во согласност со потребите на пациентот (погледнете во точка 4.4). Поради присуството на парацетамол, лекот Дорета не треба да се користи кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3).

Начин на употреба

Перорална употреба.

Таблетите треба да се голтнат цели, со доволно количество на вода. Тие не смее да се кршат или цвакаат.

Цели на лекувањето и прекин на терапијата

Пред започнување на терапијата со лекот Дорета, потребно е да се усогласи стратегија за терапијата заедно со пациентот која ќе вклучи времетраење на терапијата, цели на терапијата, и план за крај на терапијата, кои ќе бидат во согласност со водичите за менаџмент на болка. За време на терапијата, треба да има чести средби помеѓу лекарот и пациентот со цел да се евалуира потребата за продолжена терапија, да се смета на прекин на терапијата и да се прилагоди дозата доколку има потреба. Кога пациентот веќе нема потреба од терапија со трамадол, можеби ќе биде препорачливо постепено да се намалува дозата за да се спречат симптоми на повлекување. Во отсуство на соодветна контрола на болка, треба да се разгледа можноста за појава на хипералгезија, толеранција и прогресија на основната болест (видете дел 4.4).

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиентите (наведени во точка 6.1).
- Акутна интоксикација со алкохол, хипнотички лекови, аналгетици со дејство на централен нервен систем, опиоиди или психотропни лекови. Лекот Дорета не треба да им се дава на пациенти кои се на терапија со моноамино оксидаза инхибитори или во рок од две недели по престанокот на терапијата со моноамино оксидаза инхибитори (погледнете во точка 4.5).
- Тешко хепатално нарушување.
- Епилепсија која не е контролирана со терапија (погледнете во точка 4.4).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Мерки на претпазливост

- Кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари. Не треба да се надмине

максималната доза од 8 таблети Дорета. Со цел да се избегне ненамерно предозирање, пациентите треба да се посоветуваат да не ја надминат препорачаната доза и да не користат истовремено некој друг производ што содржи парацетамол (вклучувајќи ги и оние што се земаат без рецепт) или пак производи што содржат трамадол хидрохлорид, без препорака на лекар.

- Кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <10 ml/min) употребата на лекот Дорета не се препорачува.
- Лекот Дорета не треба да се употребува кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3). Штетата што може да ја нанесе предозирањето со парацетамол е поголема кај пациентите со не-циротично заболување на црниот дроб предизвикано од алкохол. Кај умерените случаи, треба внимателно да се земе во предвид продолжување на дозниот интервал.
- Лекот Дорета не се препорачува кај пациенти со тешка респираторна инсуфициенција
- Трамадолот не е погоден како заменска терапија кај пациентите кои се зависни од опиоиди. Иако претставува опиоиден агонист, трамадолот не може да ги потисне апстиненцијалните симптоми на морфин.
- Пријавени се конвулзии кај пациентите на терапија со трамадол кои биле подложни на напади или земале некои други лекови за намалување на инциденцата на напади, особено селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин, трициклични антидепресиви, антипсихотици, аналгетици со централно дејство или локална анестезија. Пациентите со тераписки контролирана епилепсија или пациентите подложни на напади треба да се лекуваат со лекот Дорета само доколку постојат убедливи докази за неговата употреба. Биле забележани конвулзии кај пациентите кои примале трамадол во препорачани дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ја надминуваат препорачаната горна дозна граница. Не се препорачува истовремена употреба со опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) (погледнете во точка 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција).

Нарушувања на дишењето поврзани со спиењето

Опиоидите може да предизвикаат нарушувања на дишењето поврзани со спиењето, вклучувајќи централна ноќна апнеа (CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на опиоиди го зголемува ризикот од CSA на дозно-зависен начин. Кај пациенти кои имаат CSA, треба да се земе предвид намалување на вкупната доза на опиоидот.

Серотонински синдром

Серотонински синдром, потенцијална живото-загрозувачка состојба, е пријавена кај пациенти кои примаат трамадол во комбинација со други серотонергични лекови или само трамадол (погледнете во точка 4.5, 4.8 и 4.9).

Доколку истовремена терапија со други серотонергични лекови е клинички неопходна, потребно е внимателно следење на пациентот, особено за време на почетокот на терапијата и при зголемување на дозите.

Симптомите на серотонински синдром може да вклучат промени на душевната состојба, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Доколку има сомнение за серотонински синдром, треба да се смета на намалување на дозата или прекин на терапијата во зависност од сериозноста на симптомите. Повлекување на серотонергичните лекови вообичаено доведува до нагло подобрување на состојбата.

CYP2D6 метаболизам

Трамадолот се метаболизира преку црнодробниот ензим CYP2D6. Доколку пациентот има дефицит или комплетен недостаток на овој ензим, може да изостане соодветното аналгетско



дејство. Проценките укажуваат дека до 7% од белата популација може да има ваков дефицит на ензим. Сепак, доколку пациентот има ултра брз метаболизам постои ризик од појава на несакани дејства на опиоидна токсичност дури и при често препишуваниите дози.

Општи симптоми на опиоидна токсичност, вклучуваат конфузија, поспаност, плитко дишење, стеснети зеници, гадење, повраќање, запек и намален апетит. Во сериозни случаи ова може да вклучи и симптоми на циркулаторна и респираторна депресија, што може да биде опасна по животот и многу ретко и фатална. Проценките за преваленца на ултра брз метаболизам кај различните популации се сумирани подолу:

Популација	Преваленца %
Африканска/Етиописка	29%
Американска со африканско потекло	3,4% до 6,5%
Азиска	1,2% до 2%
Бела европска популација	3,6% до 6,5%
Грчка	6,0%
Унгарска	1,9%
Северно европска	1% до 2%

Пост-оперативна употреба кај деца

Во објавената литература има извештаи дека трамадолот кој се дава постоперативно кај деца по тонзилектомија и/или аденоидектомија како резултат на опструктивна апнеа при спиење, довел до ретки, но живото-загрозувачки несакани дејства. Потребна е голема претпазливост кога трамадол се администрира кај деца за ублажување на пост-оперативна болка и треба да е пропратена со блиско следење на симптомите на опиоидна токсичност кои вклучуваат респираторна депресија.

Деца со компрометирана респираторна функција

Не се препорачува употребата на трамадол кај деца кај кои респираторната функција може да биде компрометирана, вклучувајќи невромускулни нарушувања, сериозна кардијална или респираторна состојба, инфекција на горните респираторни патишта или на белите дробови, повеќекратна повреда или обемни хируршки процедури. Овие фактори може да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Адренална инсуфициенција

Опиоидните аналгетици може повремено да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција за која има потреба од следење и заменска терапија со глукокортикоиди. Симптомите за акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучат на пример: сериозна абдоминална болка, гадење и повраќање, низок крвен притисок, прекумерен замор, намален апетит, и губење на телесната тежина.

Мерки на претпазливост при употреба

Ризик од истовремена употреба со седативи како што се бензодијазепини или слични лекови

Истовремена употреба на лекот Дорета и седативи како што се бензодијазепините или лекови слични на нив може да доведе до: седација, респираторна депресија, кома и смрт. Како резултат на овие ризици, истовремена терапија со овие седативи треба да е ограничена само за пациенти за кои не постои алтернативна терапија. Доколку се донесе одлука да се препише лекот Дорета истовремено со седативи, треба да се употреби најниската ефикасна доза, и времетраењето на истовремената терапија треба да биде колку што е можно пократко.

Се препорачува претпазливост доколку парацетамол се администрира истовремено со флуфлоксацилин, поради зголемениот ризик од метаболна ацидоза со висок анјонски јаз

(НАГМА), особено кај пациенти со тешко бубрежно нарушување, сепса, неухранетост и други извори на дефицит на глутатион (на пример, хроничен алкохолизам), како и кај оние што земаат максимални дневни дози на парацетамол. Се препорачува внимателно следење, вклучувајќи мерење на уринарниот 5-оксопролин.

Пациентите треба да се следат внимателно за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој случај, се препорачува да се информираат пациентите и луѓето кои се грижат за нив да бидат свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).

Толеранција и нарушувања поврзани со употребата на опиоиди (злоупотреба и зависност)

Толеранција, физичка и психичка зависност, како и нарушувања поврзани со употребата на опиоиди (OUD) може да се развие по повторена употреба на опиоиди како што е Дорета. Повторената употреба на лекот Дорета може да доведе до OUD. Висока доза и долготрајна терапија со опиоиди може да го зголеми ризикот за развој на OUD. Злоупотреба или намерна неправилна употреба на лекот Дорета може да доведе до предозирање и/или смрт. Ризикот за развој на OUD е зголемен кај пациенти со лична или фамилијарна историја (родители или браќа и сестри) на нарушувања поврзани со употреба на супстанции (вклучително и нарушувања поврзани со употреба на алкохол), кај сегашни корисници на цигари или кај пациенти со лична историја на кај пациенти со лична историја на други ментални нарушувања (на пр. голема депресија, анксиозност и нарушувања на личноста).

Пред започнување на терапијата со лекот Дорета и за време на терапијата, треба да се договори со пациентот стратегија за третман со цели и план за прекин (видете дел 4.2). Пред и за време на терапијата пациентите треба исто така да се информираат за ризиците и знаците на OUD. Доколку се појават овие знаци, пациентите треба да се советуваат да го контактираат својот лекар.

Пациентите треба да се следат за знаци на однесување за барање на лекови (на пример премногу рано барање за дополнување на доза). Ова вклучува и преглед на истовремено употребуваните опиоиди и психоактивни лекови (како што се бензодијазепини). За пациенти со знаци и симптоми на OUD, треба да се смета и на советување со специјалист за зависности.

Потребна е претпазливост при употреба на Дорета кај пациенти со кранијална траума, кај пациенти склони на конвулзивни нарушувања, аболувања на билијарниот тракт, состојба на шок, променета состојба на свест од непознати причини, проблеми кои влијаат на респираторниот центар или на респираторната функција или со зголемен интракранијален притисок.

Прекумерни дози на парацетамол, може да предизвикаат хепатална токсичност кај некои пациенти.

Кај некои пациенти, повисоките дози парацетамол може да предизвикаат хепатална токсичност.

Симптоми или реакции на повлекување, слични на оние кои се јавуваат по прекинување на опијатите, можат да се појават дури и при терапевтски дози (погледнете во точка 4.8). Симптомите на повлекување може да се избегнат со постепено намалување на дозата во моментот на прекин, особено по долги периоди на третман. Ретко, биле пријавени случаи на зависност и злоупотреба (погледнете во точка 4.8).

Во рамки на една студија било утврдено дека употребата на трамадол за време на општата анестезија со енфлуран и азотен оксид ја зголемува можноста за појава на интра-оперативно будење. Се додека не се добијат дополнителни информации, употребата на трамадол за време на блага анестезија треба да се избегнува.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1mmol натриум (23 mg) по единечна доза и затоа може да се каже дека лекот е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција



Истовремената употреба со следните лекови е контраиндицирана:

- *Неселективни МАО инхибитори:* постои ризик од појава на серотонергичен синдром: дијареја, тахикардија, хиперхидроза, тремор, конфузија, па се до појава на кома.
- *Селективни-А МАО инхибитори:* екстраполација од неселективни МАО инхибитори, постои ризик од појава на серотонергичен синдром: дијареја, тахикардија, хиперхидроза, тресење, конфузија, па дури и кома.
- *Селективни-Б МАО инхибитори:* симптоми на централна екситација кои предизвикуваат серотонергичен синдром (дијареја, тахикардија, хиперхидроза, тресење, конфузија, па дури и кома).

Во случај на неодамнешна терапија со МАО инхибитори, потребно е да поминат две недели пред да се започне терапијата со трамадол.

Истовремената употреба со следните лекови не се препорачува:

- *Алкохол:*
Алкохолот го зголемува седативното дејство на опиоидните анагетичи. Влијанието врз будноста може да предизвика опасност при управувањето со возила и ракувањето со машини. Поради тоа, избегнувајте консумирање на алкохолни пијалаци, како и користење на медицински производи кои содржат алкохол.
- *Карбамазепин и други индуктори на ензими*
Постои ризик од намалена ефикасност и пократко времетраење на дејството поради намалените плазматски концентрации на трамадол.
- *Опиоидни агонисти-антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин)*
Намалување на анагетското дејство преку компетитивно блокирање на рецепторите, со ризик од појава на апстиненцијален синдром.

Истовремена употреба за која е потребна претпазливост

- Трамадол може да предизвика конвулзии и да го зголеми потенцијалот за предизвикување на конвулзии на селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRIs), на инхибиторите на повторното преземање на серотонин-норепинефрин (SNRI-s), на трицикличните антидепресиви, на антипсихотиците и на лековите за намалување на инциденцата на напади (како што се бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол).
- Истовремената терапевтска употреба на трамадол и серотонергични лекови, како што се селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRIs), инхибитори на повторното преземање на серотонин-норепинефрин (SNRI-s), МАО инхибитори (погледнете во точка 4.3), трициклични антидепресиви и миртазапин може да предизвика серотонинск синдром, потенцијално живото-загрозувачка состојба (погледнете во точка 4.4 и 4.8).
- *Други опиоидни деривати* (вклучувајќи антитусици и супститутивнитретмани): Постои зголемен ризик од појава на респираторна депресија која може да биде фатална во случаи на предозирање.
- *Други депресори на централниот нервен систем*, како што се други опиоидни деривати (вклучувајќи антитусици и супститутивни третмани), други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресиви, седативни антихистаминици, невролептици, антихипертензивни лекови со централно дејство, талидомид и баклофен. Овие лекови може да предизвикаат зголемена депресија на централниот нервен систем. Нивното влијание врз будноста може да ја зголеми опасноста при управување со возила или ракување со машини.
- Истовремена употреба на лекот Дорета со габапентиноиди (габапентин и прегалин) може да резултира со респираторна депресија, хипотензија, длабока седација, кома или смрт.
- Лековите кои предизвикуваат седација како што се бензодиазепините или

сродни супстанции: Истовремена употреба на опиоиди со седативи како што се бензодиазепини или лекови слични на нив, ја зголемува можноста за седација, респираторна депресија, кома и смрт како резултат на адитивното депресивно дејство врз ЦНС. Дозата и времетраењето при истовремената употреба треба да се ограничи (погледнете во точка 4.4).

- Како што е медицински соодветно, периодична евалуација на протромбинското време треба да се извршува кога лекот Дорета и супстанции слични на варфарин се администрираат истовремено како резултат на зголемен INR
- Во ограничен број на студии, пре- или постоперативната администрација на антиеметикот, и 5-НТЗ антагонист, *ондасетрон* ја зголемила потребата за трамадол кај пациентите со постоперативна болка.
- Се препорачува претпазливост доколку парацетамол се администрира истовремено со флуфлоксацилин, поради тоа што истовремената употреба била поврзана со метаболна ацидоза со висок анјонски јаз, особено кај пациенти со ризик фактори (погледнете во точка 4.4).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Поради тоа што лекот Дорета е фиксно дозна комбинација на активни супстанции кои говклучуваат и трамадол, тој не треба да се употребува за време на бременоста.

Податоци во однос на парацетамол

Студиите кај животни не се доволни за да се изведе заклучок во однос на репродуктивната токсичност. Голем број на податоци за бремени жени не индицираат малформации ниту фето/неонатална токсичност. Епидемиолошки студии за невролошки развој кај деца изложени на парацетамол *in utero* покажуваат неубедливи резултати.

Податоци во однос на трамадол

Нема доволно достапни

податоци за да се процени безбедноста на употребата на трамадол кај бремени жени. Трамадол доколку се администрира пред или за време на раѓањето, не влијае на контрактилноста на матката. Кај новороденчиња лекот може да предизвика промени на стапката на дишењето кои вообичаено не се клинички релевантни. Долготрајната терапија за време на бременоста може да доведе до појава на симптоми на повлекување кај новороденчето по раѓањето, како последица на навикнување на лекот.

Доење

Поради тоа што лекот Дорета е фиксно дозна комбинација на активни супстанции, вклучувајќи го и трамадол, не треба да се користи за време на доењето, или во спротивно, доењето треба да се прекине за време на третманот со лекот Дорета. Доењето генерално не треба да се прекине по единечна доза на лекот Дорета.

Податоци во однос на парацетамол:

Парацетамол се излучува во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина.

Податоци во однос на трамадол:

Приближно 0,1% од дозата на трамадол што ја користи мајката се излучува во мајчиното млеко. Во непосредниот период по породувањето, перорална дневна доза до 400 mg за мајката, одговара на просечна количина на трамадол што ја примаат доенчињата од 3% од дозата што е прилагодена според телесната тежина на мајката. Поради оваа причина трамадол не треба да се користи во текот на доењето, или во спротивно, доењето треба да се прекине за време на терапијата со трамадол. Генерално земено, не е потребен прекин на доењето по единечна доза на трамадол.



Плодност

Пост-маркетиншкото следење не укажува на било какво дејство на трамадол врз плодноста.

Студиите на животни не укажуваат на дејства на трамадол врз плодноста. Не била извршена ни една студија за плодноста со комбинацијата на трамадол и парацетамол.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Трамадолот може да предизвика поспаност или вртоглавица, кои можат да биде потенцирани при истовремена употреба на алкохол или други депресори на ЦНС. Доколку дојде до таква појава, пациентот не треба да управува со автомобил или да ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавените несакани дејства за време на клиничките испитувања извршени со комбинацијата парацетамол/трамадол биле гадење, зашеметеност и поспаност, и тие биле забележани кај повеќе од 10% од пациентите.

Честотата е наведена на следниот начин:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1\,000$)
- Многу ретки ($< 1/10\,000$)
- Непознати (Фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци) Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Фреквенција на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на метаболизмот и исхраната						хипогликемија
Психијатриски нарушувања		конфузна состојба, променето расположение, анксиозност, еуфорично расположение, нарушено спиење	депресија, халуцинации, кошмари,	делириум, зависност на лекот, ²	злоупотреба ²	
Нарушувања на нервниот систем	вртоглавица, сонливост	главоболка, тресење	неволни мускулни контракции, парестезија, амнезија	атаксија, конвулзии, синкопа, нарушувања на		

				говорот заматен вид, миоза, мидријаза		
Нарушувања на очите						
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт			тинитус			
Срцевинарушувања			палпитации, тахикардија, аритмија			
Васкуларни нарушувања			хипертензија, напливи на топлина			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеа			
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	повраќање, запек, сува уста, дијареја, абдоминална болка, диспепсија, флатуленција	дисфагија, мелена			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		хиперхидроза, пруритус	дермални реакции (на пр. исип, уртикарија)			
Ренални и уринарни нарушувања			албуминурија, нарушувања на мокрењето (дизурија и уринарна ретенција).			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			морници, болка во градите			
Испитувања			зголемени нивоа на трансаминази			

¹ Пријавени во пост-маркетиншкото следење

² Повторена употреба на лекот Дорета може да доведе до зависност од лекот, дури и во терапевтски дози. Ризикот за зависност од лекот може да варира во зависност од

индивидуалните ризик фактори на пациентот, дозата, и времетраењето на терапијата со опиоиди (видете дел 4.4).

Иако не биле забележани за време на клиничките испитувања, не може да се исклучи појавата на следните несакани дејства за кои е познато дека се поврзани со администрацијата на трамадол или парацетамол:

Трамадол

- Постурална хипотензија, брадикардија, колапс (трамадол).
- Пост-маркетиншкото следење на трамадол укажа на ретки алтерации на дејството на варфарин, вклучувајќи и продолжување на протромбинското време.
- Ретки случаи ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): појава на алергиски реакции со респираторни симптоми (на пример, диспнеа, бронхоспазам, свирење во градите, ангионевротски едем) и анафилакса.
- Ретки случаи ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): промени на апетитот, моторна слабост и респираторна депресија.
- При администрација на трамадол може да се појават несакани физички дејства и тие варираат индивидуално во однос на нивниот интензитет и природа (во зависност од личноста и времетраењето на лекувањето). Овие несакани дејства вклучуваат промени на расположението (вообичаено еуфорично расположение, повремено дисфорија), промени на активноста (вообичаено супресија, повремено зголемување) и промени на когнитивниот и сензорниот капацитет (на пример, нарушувања на расудувањето, однесувањето и перцепцијата).
- Било пријавено влошување на астмата, иако не е утврдена меѓусебна поврзаност.
- Нарушувања на нервниот систем: Непознати: Серотонински синдром.
- Симптомите на синдромот на повлекување од терапијата, слични на оние кои се јавуваат по прекин на терапијата со опиати се следни: агитација, анксиозност, нервоза, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Останатите симптоми, кои ретко се забележуваат доколку нагло се престане терапијата со трамадол хидрохлорид вклучуваат: панични напади, тешка анксиозност, халуцинации, парестезија, тинитус и невообичаени симптоми на ЦНС.
- Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања: непозната фреквенција: икање.

Парацетамол

- Несаканите дејства на парацетамолот се ретки, но сепак може да се појават реакции на преосетливост, вклучувајќи и кожен исип. Постојат извештаи за крвни дискразии вклучувајќи тромбоцитопенија и агранулоцитоза, но нивната појава не била нужно причински поврзана со парацетамол.
- Постојат неколку извештаи кои сугерираат дека парацетамолот може да предизвика хипопротромбинемија кога се администрира заедно со лекови слични на варфарин. Во други студии, не е забележана промена на протромбинското време.
- Биле пријавени ретки случаи на сериозни кожни реакции.
- Нарушувања на метаболизмот и исхраната: случаи на пироглутаминска ацидоза (PGA) беа пријавени со непозната честота, кога парацетамол се употребува сам или со истовремена терапија со флуоксацилин, особено кај пациенти со ризик фактори и продолжена терапија (погледнете во точка 4.4 и 4.5).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано

дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Лекот Дорета претставува фиксно дозна комбинација на активни супстанции. Во случај на предозирање, симптомите може да ги вклучат знаците и симптомите на токсичност на трамадол или на парацетамол, или пак на двете активни супстанции.

Симптоми на предозирање со трамадол

Во принцип, при интоксикација со трамадол, треба да се очекуваат симптоми слични на оние на другите аналгетици со централно дејство (опиоиди). Тие вклучуваат појава на миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушување на свеста па се до кома, конвулзии, респираторна депресија се до респираторен арест. Исто така пријавен е и серотонински синдром.

Симптоми на предозирање со парацетамол

Предозирањето е од особена важност кај млади деца. Симптомите на предозирање со парацетамол во првите 24 часа вклучуваат појава на бледило, гадење, повраќање, анорексија и абдоминална болка. Оштетување на црниот дроб може да се забележи откако ќе изминат 12 до 48 часа по ингестијата. Може да се појават и абнормалности во метаболизмот на гликозата, како и метаболна ацидоза. При тешки труења, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, кома и смрт. Акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза може да се развие дури и при отсуство на тешко оштетување на црниот дроб. Била забележана и појава на срцеви аритмии и панкреатитис.

Оштетувањето на црниот дроб е можно кај возрасни пациенти кои земале доза на парацетамол од 7,5 до 10 g или повеќе. Се смета дека прекумерните количини на токсичниот метаболит (кои вообичаено соодветно се детоксифицираат од страна на глутатионот кога ќе се земат нормални дози на парацетамол), иреверзибилно се поврзуваат за ткивата на црниот дроб.

Итен третман

- Итно префрлање во специјализирана единица.
- Одржување на респираторните и циркулаторните функции.
- Пред да се започне третманот, треба да се земе примерок од крвта веднаш по предозирањето за да се измерат плазматските концентрации на парацетамол и трамадол и за да се изведат хепатални тестови.
- Да се извршат хепатални тестови на почетокот (од предозирањето) и да се повторуваат на секои 24 часа. Вообичаено се забележува зголемување на нивоата на хепаталните ензими (ASAT, ALAT); тие се нормализираат по една или две недели.
- Да се испразни стомакот на тој начин што ќе предизвикатеповраќање (кога пациентот е свесен) со помош на иритација, или со гастрична лаважа.
- Треба да се преземат и супортивни мерки како што се одржување на проодноста на дишните патишта и кардиоваскуларната функција; треба да се употреби налоксон за да се спречи респираторна депресија; нападите можат да бидат контролирани со помош на дијазепам.
- Трамадолот минимално се елиминира од серумот по пат на хемодијализа или хемофилтрација. Поради тоа, третманот на акутната интоксикација со лекот Дорета со помош на хемодијализа или хемофилтрација не е соодветен за детоксификација.

Навремениот третман е од суштинско значење при предозирање со парацетамол. И покрај немањето на значајни симптоми во раната фаза, пациентите треба итно да се однесат во болница и да побараат навремена медицинска помош, и секој возрасен човек или адолесцент кој има земено приближно 7,5 g парацетамол или повеќе во текот на последните 4 часа, или секое дете кое има земено доза од 150 mg/kg парацетамол или повеќе во текот на последните 4

часа треба да подлегне на гастрична лаважа. Концентрациите на парацетамол во крвта треба да се измерат откако ќе изминат 4 часа од предозирањето за да може да се процени ризикот од развој на оштетување на црниот дроб (со помош на номограмот за предозирање со парацетамол). Може да има потреба од администрација на перорален метионин или интравенски N-ацетилцистеин (NAC) кои може да имаат корисен ефект до најмалку 48 часа по предозирањето. Администрацијата на интравенски NAC е најкорисна, доколку се започне во периодот од 8 часа по ингестијата на преголема доза. Сепак, NAC треба да се даде и доколку времето по предозирањето е подолго од 8 часа и да се продолжи неговата администрација во текот на целата терапија. Третманот со NAC треба да се започне веднаш по сомневањето дека се работи за големо предозирање. Исто така, мора да бидат достапни и општите супортивни мерки.

Независно од количината на земениот парацетамол, антидотот на парацетамол, NAC, треба да се администрира перорално или интравенски колку што е можно побрзо; доколку е возможно во рамки на периодот од 8 часа по предозирањето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Аналгетици, опиоиди во комбинација со неопиоидни аналгетици, трамадол и парацетамол
АТС код: N02AJ13.

Аналгетици

Трамадолот претставува опиоиден аналгетик кој делува на централниот нервен систем.

Трамадол е чист не-селективен агонист на μ , δ , и κ опиодните рецептори, со повисок афинитет кон μ рецепторите. Останатите механизми кои придонесуваат за неговото аналгетско дејство се инхибиција на преземањето на норадреналин од страна на невроните, како и зголемено ослободување на серотонин. Исто така, трамадолот има и антитусивно дејство. За разлика од морфинот, широкиот спектар на аналгетски дози на трамадол не предизвикува респираторна депресија. Слично на тоа, не се променува ниту гастроинтестиналниот мотилитет. Кардиоваскуларните дејства се вообичаено благи по природа. За јачината на трамадол се смета дека се движи во опсегот од една десетина до една шестина од јачината на морфинот.

Точниот механизам на аналгетските својства на парацетамолот не е познат и се смета дека може да вклучува централни и периферни дејства.

Лекот Дорета е категоризиран како второстепен аналгетик од страна на СЗО на скалата за болки, и треба да се применува соодветно од страна на лекар.

5.2 Фармакокинетски својства

Трамадолот се администрира во рацемска форма и во крвта се детектираат [-] и [+] формите на трамадол и на неговиот метаболит М1. Иако трамадолот брзо се апсорбира по администрацијата, неговата апсорпција е побавна (а неговиот полуживот е подолг) од онаа на парацетамолот.

По администрацијата на единечна перорална доза на една таблета трамадол/парацетамол (37,5mg/325mg), максималните плазматски концентрации од 643/55,5 ng/ml [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 4,2 $\mu\text{g/ml}$ (парацетамол) се достигнуваат во период од 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и период од 0,9 часа (парацетамол), соодветно. Просечните полуживоти на елиминација $t_{1/2}$ изнесуваат 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол).

За време на фармакокинетските студии кај здрави волонтери, по единечна и повторена

перорална администрација на комбинацијата со фиксна доза на трамадол/парацетамол, не биле забележани значајни клинички промени на кинетските параметри на секоја од активните супстанции, во споредба со параметрите на активните супстанции доколку се употребуваат како монотерапија.

Апсорпција

Трамадолот во рацемска форма брзо и скоро целосно се апсорбира по перорална администрација. Средната апсолутна биорасположливост на единечната доза од 100 mg изнесува околу 75%. По повторена администрација, биорасположливоста се зголемува и достигнува приближно 90%.

По администрацијата на лекот Дорета, оралната апсорпција на парацетамолот е брза и скоро целосна, и се одвива главно во тенкото црево. Максималните плазматски концентрации на парацетамолот се достигнуваат во рок од еден час и не се менуваат при истовремена администрација на трамадол.

Перооралната администрација на таблетите Дорета со храна нема значајно влијание врз максималните плазматски концентрации и степенот на апсорпција на трамадол, ниту на парацетамол. Поради тоа, лекот Дорета може да се зема независно од оброците.

Дистрибуција

Трамадол поседува висок афинитет кон ткивата ($V_{d\beta}=203 \pm 40$ l). Тој има приближно 20% врзување за плазматските протеини.

Парацетамолот широко се дистрибуира низ сите ткива, со исклучок на масните. Неговиот волумен на дистрибуција изнесува приближно 0,9 l/kg. Релативно мал дел (~20%) од парацетамолот се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација

Трамадол во голема мера се метаболизира по перорална администрација. Околу 30% од дозата се екскретира во урината во непроменета форма, додека 60% од дозата се излачува во форма на метаболити.

Трамадолот се метаболизира по пат на О-деметилација (катализирана од страна на ензимот CYP2D6) до метаболитот M1, и по пат на N-деметилација (катализирана од CYP3A) до метаболитот M2. Метаболитот M1 понатаму се метаболизира по пат на N-деметилација и преку конјугација со глукуронска киселина. Полуживотот на елиминација од плазмата на метаболитот M1 изнесува 7 часа. Метаболитот M1 поседува аналгетски својства и е повеќе потентен од матичниот лек. Плазматските концентрации на M1 се неколку пати пониски од оние на трамадолот, а користа за клиничкото дејство не се менува при повеќекратно дозирање.

Парацетамол првенствено се метаболизира во црниот дроб преку два главни хепатални патишта: глукуронидација и сулфатација. Вториот пат може брзо да се засити при дози повисоки од терапевтските. Мал дел (помалку од 4%) се метаболизира преку цитохром P450 до активен посредник (N-ацетил бензокинонимин), кој при нормални услови на употреба брзо се детоксифицира преку намалениот глутатион и се екскретира во урината по конјугацијата со цистеин и меркаптурна киселина. Меѓутоа, при големо предозирање, количината на овој метаболит се зголемува.

Елиминација

Трамадолот и неговите метаболити се елиминираат главно преку бубрежите.

Полуживотот на парацетамол изнесува приближно 2 до 3 часа кај возрасните. Тој е пократок кај децата и малку подолг кај новороденчињата и кај пациентите со цирроза. Парацетамол главно се елиминира преку дозно-зависната формација на глукуро- и сулфо-конјугатните деривати. Помалку од 9% од парацетамолот се екскретира во непроменета форма во урината. При ренална инсуфициенција, полуживотот на двете состојки е продолжен.



5.3 Предклинички податоци за безбедност

Не се достапни конвенционални студии во коишто се користат моментално прифатените стандарди за проценка на токсичноста врз репродукцијата и развојот.

Не се спроведени предклинички испитувања со фиксната комбинација (трамадол и парацетамол) за да се проценат нивните карциногени или мутагени ефекти, како и ефектите во однос на плодноста.

Не биле забележани тератогени ефекти кои можат да му се препишат на лекот кај потомството на стаорците кои биле третирани орално со комбинацијата трамадол/парацетамол.

Комбинацијата трамадол/парацетамол се докажа дека е ембриотоксична и фетотоксична кај стаорците при дози кои се токсични за мајката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), односно, 8,3 пати повисоки од максималната терапевтска доза кај човекот. При оваа доза не биле забележани тератогени дејства. Како резултат на токсичноста за ембрионот и фетусот се појавуваат намалена тежина на фетусот и зголемување на бројот на ребрата. Пониските дози кои предизвикуваат помалку сериозни токсични дејства кај мајката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол), не резултирале со токсични дејства кај ембрионот или фетусот.

Резултатите од стандардните тестови за мутагеност не укажаа на потенцијален ризик за генотоксичност кај човекот од употребата на трамадол.

Резултатите од тестовите за карциногеност не укажаа на потенцијален ризик за човекот од употребата на трамадол.

Студиите на животни покажаа дека трамадолот, во многу високи дози, има влијание врз развојот на органите, осификацијата и неонаталниот морталитет, што е асоцирано со токсичноста за мајката. Не било забележано влијание врз фертилноста, репродуктивноста и развојот на подмладокот. Трамадолот ја преминува плацентата. Машката и женската плодност не биле засегнати.

Од обемните истражувања не произлегоа докази за значаен ризик од генотоксичност на парацетамолот при терапевтски (односно нетоксични) дози.

Од долготрајните студии изведени со стаорци и глувци не произлегоа докази за туморогени дејства при употребата на не-хепатотоксични дози на парацетамол.

Во студиите кај животни и досегашното долгогодишно искуство кај луѓето не биле забележани докази за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

прежелатинизиран пченкарен скроб,
натриум скроб гликолат (тип А),
микрокристална целулоза (Е470b)
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза
титаниум диоксид (Е171)
макрогол 400



жолт железо оксид (E172)
полисорбат 80

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (нетранспарентна бела PVC/PVDC-Al-фолија): 20 или 30 филм-обложени таблети (блистери со 10 таблети), во кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

20 филм-обложени таблети: 11-7560/2

30 филм-обложени таблети: 11-7561/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

20 филм-обложени таблети: 25.02.2010

30 филм-обложени таблети: /11.07.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2025

