

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

DORETA/ДОРЕТА 75 mg/650 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 75 mg трамадол хидрохлорид и 650 mg парацетамол.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка б.1.

Ексципиенс со познато дејство

Секоја филм-обложена таблета содржи 1,63 mg натриум.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети се бледо портокалови по боја, овални, биконвексни, широко обележани од двете страни со димензии: 20 mm x 8 mm.

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Таблетите Дорета се наменети за симптоматски третман на умерена до тешка болка.

Употребата на Дорета треба да се ограничи на пациенти со умерена до тешка болка за која се смета дека е потребна комбинација од трамадол и парацетамол (погледнете и во точка 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Употребата на Дорета треба да се ограничи на пациенти со умерена до тешка болка за која се смета дека е потребна комбинација од трамадол и парацетамол.

Дозата треба да се прилагоди според интензитетот на болката и осетливоста на секој пациент поединечно. Генерално, треба да се одбере најниската ефикасна доза за постигнување на аналгезија. Не треба да се надминува вкупната доза од 4 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 (12 години и постари)

Се препорачува почетна доза од 1 таблета Дорета. По потреба, може да се земат дополнителни дози, но не повеќе од 4 таблети (што е еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол) дневно.

Интервалот помеѓу дозите не треба да биде помал од 6 часа.



267

Дорета не треба да се администрира подолго од она што е строго потребно (погледнете и во точка 4.4.). Доколку е потребна повторена употреба или долготрајна терапија со Дорета како резултат на видот и тежината на заболувањето, тогаш се препорачува внимателно и редовно следење (со паузи во терапијата каде што е возможно) со цел да се процени дали е потребно продолжување на терапијата.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на Дорета не беше утврдена кај деца помлади од 12 години. Според тоа, не се препорачува терапија со Дорета кај оваа популација.

Постари пациенти

Кај пациенти до 75 години без клинички манифестна хепатална или ренална инсуфициенција, вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето. Кај постари пациенти над 75 години, елиминацијата може да биде продолжена. Според тоа, ако е потребно, дозниот интервал треба да се продолжи во согласност со потребите на пациентот.

Ренална инсуфициенција/дијализа

Кај пациентите со ренална инсуфициенција, елиминацијата на трамадол е одложена. Кај овие пациенти, треба да се земе во предвид продолжување на дозните интервали во согласност со потребите на пациентот.

Хепатални заболувања

Кај пациентите со хепатални нарушувања, елиминацијата на трамадол е одложена. Кај овие пациенти, треба да се земе во предвид продолжување на дозните интервали во согласност со потребите на пациентот (погледнете во точка 4.4). Поради присуството на парацетамол, не се препорачува употреба на Дорета кај пациенти со тешки хепатални нарушувања (погледнете во точка 4.3).

Начин на администрација

Перорална употреба.

Таблетите се голтаат, со доволна количина на течност. Таблетата може да се подели на две еднакви дози. Сепак, таблетата не треба да се крши, цвака или дроби (пулверизира).

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 некоја од ексипиенсите од точка 6.1.
- Акутна интоксикација со алкохол, хипногични лекови, аналгетици со централно дејство, опијати или психотропни лекови.
- Не се препорачува администрација на Дорета кај пациенти кои примаат моноамино оксидаза инхибитори или во периодот од две недели од прекин на терапијата (погледнете во точка 4.5).
- Тешки хепатални нарушувања.
- Епилепсија која не е контролирана со терапија (погледнете во точка 4.4).



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Посебни предупредувања

- Кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари. Не треба да се надминува максималната доза од 4 таблети Дорета. Со цел да се одбегне ненамерно предозирање, на пациентите треба да им се советува да не ја надминуваат препорачаната доза и во исто време да не употребуваат други препарати со парацетамол (вклучувајќи ги и оние кои се земаат без рецепт) или пак препарати кои содржат трамадол хидрохлорид без да побараат совет од лекар.
- Не се препорачува употреба на Дорета при тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс < 10 ml/min).
- Не се препорачува употреба на Дорета кај пациенти со тешки хепатални заболувања (погледнете во точка 4.3). Опасноста од предозирање со парацетамол е поголема кај пациентите со нециротично алкохолно хепатално заболување. При умерени случаи, потребно е внимателно да се земе во предвид продолжување на дозниот интервал.
- При тешка респираторна инсуфициенција, не се препорачува употреба на Дорета.
- Трамадол не е соодветен како замена кај пациенти зависни од опијати. Иако е опиоиден агонист, трамадол не може да ги супримира симптомите кои се јавуваат по прекин на земањето на морфин.
- Пријавени се конвулзии кај пациенти третираани со трамадол кои се подложни на напади или кои земаат други лекови кои го намалуваат прагот за појава на напади, особено селективни инхибитори на повторното преземање на серотонин, трициклични антидепресиви, антипсихотици, аналгетици со централно дејство или локална анестезија. Пациентите со епилепсија која се контролира со терапија или пациентите подложни на напади, треба да се третираат со Дорета само во исклучително неопходни случаи. Конвулзии беа забележани кај пациенти кои примале трамадол во препорачаните дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ќе ја надминат 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 компромитирана респираторна функција

Не се препорачува употребата на трамадол кај деца кај кои респираторната функција може да биде компромитирана, 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

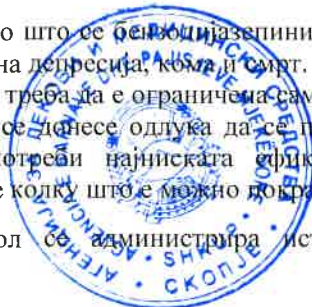
Опиоидните аналгетици може повремено да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција за која има потреба од следење и заменска терапија со глукокортикоиди. Симптомите за акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучат на пример: сериозна абдоминална болка, гадење и повраќање, низок 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 бензодиазепини или слични лекови

Истовремена употреба на лекот Дорета и седативи како што се бензодиазепините 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



флуклоксацилин, поради зголемиот ризик од метаболна ацидоза со висок анјонски јаз (HAGMA), 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 бензодиазепини). 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.

Симптоми кои се јавуваат по повлекување на лекот од терапија, слични на оние кои се јавуваат при повлекувањето на опијати, може да се појават дури и при тераписки дози и краткотраен третман (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 една студија, беше утврдено дека употребата на трамадол за време на општа анестезија со енфлуран и азотен оксид го зголемува интраоперативниот повратен одговор. Се до добивање на дополнителни информации, треба да се избегнува употреба на трамадол за време на краткотрајна анестезија.

Натриум

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



4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Контраиндицирана е истовремена употреба со:

- *Неселективни MAO инхибитори*
Ризик за серотонергичен синдром: дијареја, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.
- *Селективни-A MAO инхибитори*
Екстраполација од неселективни MAO инхибитори,
Ризик за серотонергичен синдром: дијареја, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.
- *Селективни-B MAO инхибитори*
Централни симптоми на експитација кои укажуваат на серотонинергичен синдром: дијареа, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.

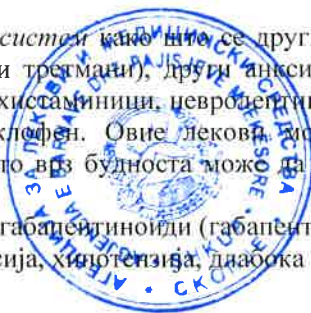
Во случај на скорешен третман со MAO инхибитори, потребен е период од две недели пред да се започне терапијата со трамадол.

Не се препорачува истовремена употреба со:

- *Алкохол*
Алкохолот го зголемува седативниот ефект на опоидните аналгетици. Влијанието врз будноста може да претставува опасност при возење на автомобил и ракување со машини. Избегнувајте пиење на алкохолни пијалоци и земање на лекови кои содржат алкохол.
- *Карбамазепин и други ензим индуктори*
Ризик за намалена ефикасност и пократко траење поради намалени концентрации на трамадол во плазмата.
- *Опиоидни агонисти-антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазоцин)*
Намалување на аналгетското дејство со компетитивно дејство на блокирање на рецепторите, со ризик за појава на симптоми на повлекување.

Истовремена употреба при која треба да се внимава

- Трамадол може да предизвика конвулзии и да го зголеми потенцијалот на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), трицикличните антидепресиви, антипсихотиците и препарати кои го намалуваат прагот за појава на напади (како бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол) да предизвикаат конвулзии.
- Истовремената терапевска употреба на трамадол и серотонергични лекови како што се селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), MAO инхибиторите (погледнете во точка 4.3), трицикличните антидепресиви и миртазапин, може да предизвика серотонински синдром, потенцијално живото-загрозувачка состојба (погледнете во точка 4.4 и 4.8).
- *Други опиоидни деривати* (вклучувајќи антитусици и субститутивни третмани): Зголемен ризик за респираторна депресија кој може да биде фатален во случаи на предозирање.
- *Други депресори на централниот нервен систем* како што се други опиоидни деривати (вклучувајќи антитусици и субститутивни третмани), други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресиви, седативни антихистаминици, цевролеттици, антихипертензивни со централно дејство, талидомид и баклофен. Овие лекови може да предизвикаат зголемена централна депресија. Влијанието врз будноста може да предизвика опасност при возење или ракување со машини.
- Истовремена употреба на лекот Дорета со габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да резултира со респираторна депресија, хипотензија, длабока седација, кома или смрт.



- Лековите кои предизвикуваат седација како што се бензодијазепините или сродни супстанции: Истовремена употреба на опиоиди со седативи како што се бензодијазепини 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 апликација на антиеметикот антагонист на 5-HT₃, *ондансетрон*, ја зголеми 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 доење

Бременост

Бидејќи Дорета е фиксна комбинација од активни супстанции од кои едната е трамадол, не треба да се употребува при бременост.

Податоци за 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 за трамадол:

Достапните докази за проценка на безбедноста на трамадол кај бремени жени не се соодветни. Администрацијата на трамадол пред или за време на породувањето нема влијание врз контрактилноста на матката. Кај новороденчињата, може да предизвика промени во респираторната стапка кои вообичаено не се клинички значајни. Долготрајната терапија за време на бременоста може да доведе до појава на симптоми на повлекување од терапија кај новороденчето по раѓањето, како последица на создавање на навика.

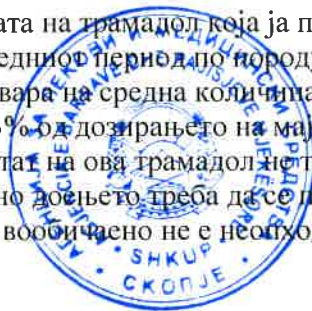
Доење

Бидејќи Дорета е фиксна комбинација од активни супстанции од кои едната е 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 за парацетамол:

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

Податоци за трамадол: Приближно 0,1% од дозата на трамадол која ја примила мајката се излачува преку мајчиното млеко. Во непосредниот период по породување, за перорална доза кај мајката до 400 mg, ова одговара на средна количина на трамадол внесена преку млекото кај новороденчиња од 3% од дозирањето на мајката кое е прилагодено во однос на тежината. Како резултат на ова трамадол не треба да се употребува за време на доење или алтернативно доењето треба да се прекине за време на терапијата со трамадол. Прекин на доењето вообичаено не е неопходно по единечна доза на трамадол.



Плодноста

Пост-маркетиншките студии не укажуваат на влијание на трамадол врз плодноста.

Студиите на животни не покажаа податоци за влијанието на трамадолот врз плодноста. Не беше спроведена студија за влијанието на комбинацијата од трамадол и парацетамол врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Трамадол може да предизвика поспаност или зашеметеност што може да се потенцира со употреба на алкохол или други депресори на ЦНС. Доколку лекот влијае на пациентот, тој не треба да вози 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 рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни органски систем

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Метаболизам и нутритивни нарушувања						Хипогликемија
Психијатриски и нарушувања		Конфузна состојба, промена на расположение, анксиозност, вознемиреност, еуфорично расположение, нарушено спиење	Депресија, халуцинации, ноќни кошмари,	Делириум, зависност од лекови ² ,	Злоупотреба ¹	
Нарушувања на нервниот систем	Зашеметеност, поспаност	Главоболка, треперење	Неволни мускулни контракции, парестезија, амнезија	Атаксија, конвулзии, синкопа, нарушувања на говорот		
Нарушувања на очите				заматен вид, миоза, мидријаз ^а ,		

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт			Тинитус			
Срцевинарушувања			Палпитации, тахикардија, аритмија			
Васкуларни нарушувања			Хипертензија, напливи на топлина			
Репираторни, торакални и медијастинални и нарушувања			Диспнеа			
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Повраќање, констипација, сува уста, дијареа, абдоминална болка, диспепсија, флатуленција	Дисфагија, мелена			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Хиперхидроза, пруритус	Кожни реакции (како исип, уртикарија)			
Ренални и уринарни нарушувања			Албуминурија, нарушено мокрење (дисурија и уринарна ретенција).			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрацијата			Морници, градна болка			
Испитувања			Покачени трансминази			

¹Забележано при пост-маркетиншки студии.

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 беа 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-маркетиншките студии за трамадол покажа ретки промени на варфарин ефектот, вклучувајќи елевација на протромбинското време.
- Ретки случаи ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): алергиски реакции со респираторни симптоми (како диспнеа, бронхо-спазам, свиркаво дишење, ангионевротичен едем) и анафилаксија.



- Ретки случаи ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): промени во апетитот, моторна слабост и респираторна депресија.
- По администрација на трамадол, може да се појават психички несакани дејства кои варираат индивидуално според интензитетот и видот (во зависност од карактерот на личноста и времетраењето на лекувањето). Тука спаѓаат промени во расположението (вообичаено еуфорично расположение, повремено дисфорија), промени во активноста (вообичаено супресија, повремено зголемување) и промени во когнитивниот и сензорниот капацитет (пр. оневозможено донесување на одлуки, порцептивно нарушување).
- Беше забележано влошување на астма иако не беше утврдена причинска поврзаност.
- Нарушувања на нервниот систем: Непознати: Серотонински синдром.
- Симптоми на синдром на повлекување од терапија слични на оние кои се појавуваат при прекин на терапијата со опијати може да бидат: агитација, анксиозност, вознемиреност, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Други симптоми кои беа многу ретко забележани при нагло прекинување на 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 со парацетамол се ретки, но може да се појави хиперсензитивност, вклучувајќи кожен исип. Беа забележани крвни дискразии вклучувајќи тромбоцитопенија и агранулоцитоза, но не е веројатно дека се причински поврзани со парацетамол.
- Постојат неколку извештаи кои укажуваат на тоа дека парацетамол може да предизвика хипопротромбинемиија кога ќе се администрира со состојки слични на варфарин. Во други студии, не беше забележана промена на протромбинското време.
- Пријавени се многу ретки случаи на сериозни реакции на кожата.
- 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 флулоксацилин, 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

Дорета е фиксна комбинација од активни состојки. Во случај на предозирање, симптомите може да вклучат знаци и симптоми на токсичност од трамадол или парацетамол или пак од двете активни состојки.

Симптоми на предозирање од трамадол

Во принцип, при интоксикација со трамадол се очекуваат симптоми слични на оние на други аналгетици со централно дејство (опијати). Овие симптоми особено вклучуваат миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушена свесност до кома, конвулзии и респираторна депресија до респираторен арест. Исто така пријавени се и серотонински синдром.

Симптоми на предозирање од парацетамол

Предозирањето е од особено значење кај малите деца. Симптоми на предозирање со парацетамол во првите 24 часа се: бледост, гадење, повраќање, анорексија и стомачна болка.



Оштетување на црниот дроб може да се забележи 12 до 48 часа по земањето. Може да настанат абнормалности на глукозниот метаболизам и метаболна ацидоза. При тешко труење, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, кома и смрт. Акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза може да се развие дури и во отсуство на тешко оштетување на црниот дроб. Беа забележани срцеви аритмии и панкреатитис.

Оштетување на црниот дроб е можно и кај возрасни кои земале 7.5 - 10 g или повеќе парацетамол. Се смета дека прекумерните количини на токсичниот метаболит (вообичаено соодветно детоксифициран од глутатион кога ќе се земат нормални дози на парацетамол), ирверзибилно се врзуваат за црнодробното ткиво.

Итен третман

- Веднаш да се пренесе во специјализирана единица.
- Да се одржат респираторните и циркулаторни функции.
- Пред започнување на третман, колку е можно поскоро по предозирањето треба да се земе примерок од крвта со цел да се измери концентрацијата на парацетамол и трамадол во плазмата и за да се спроведат хепатални тестови.
- Да се спроведат хепатални тестови на почетокот (на предозирањето) и да се повторуваат на секои 24 часа. Вообичаено се забележува зголемување на хепаталните ензими (ASAT, ALAT), кое се нормализира по една или две недели.
- Да се испразни стомакот преку предизвикување на повраќање кај пациентот (кога тој е во свесна состојба) преку иритација или гастрична лаважа.
- Потребно е да се превземат супортивни мерки како што се одржување на проодноста на дишните патишта и одржување на кардиоваскуларната функција; треба да се употреби налоксон за да се поправи респираторната депресија; нападите може да се контролираат со диазепам.
- Трамадол минимално се елиминира од серумот по пат на хемодијализа или хемофилтрација. Според тоа, третманот на акутна интоксикација со Дорета само со хемодијализа или хемофилтрација не е соодветен за детоксификација.

При предозирање со парацетамол, неопходен е итен третман. И покрај отсуството на значајни рани симптоми, пациентите треба итно да се однесат во болница заради итна медицинска помош и потребна е гастрична лаважа кај секој возрасен или адолесцент кој земал околу 7,5 g или повеќе парацетамол во претходните 4 часа или кај секое дете кое земало ≥ 150 mg/kg парацетамол во претходните 4 часа. Концентрациите на парацетамол во крвта треба да се мерат по 4 часа од предозирањето со цел да се процени ризикот за развој на хепатално оштетување (преку номограм за предозирање со парацетамол). Може да има потреба од администрација на орален метионин или интравенски N-ацетилцистеин (NAC) кои може да имаат корисен ефект до најмалку 48 часа по предозирањето. Администрацијата на интравенски NAC е најкорисна ако се започне во периодот од 8 часа од земањето на преголемата доза. Сепак, NAC сеуште треба да се даде доколку времето до презентација е поголемо од 8 часа по предозирањето и да се продолжи со целосна терапија. NAC третманот треба веднаш да се започне кога се очекува големо предозирање. Општи супортивни мерки мора да бидат достапни.

Независно од внесената количина на парацетамол, антидотот за парацетамол NAC треба да се администрира орално или интравенски, колку што е можно побрзо, ако е возможно, во 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

Трамадол е опиоиден аналгетик кој дејствува врз централниот нервен систем. Трамадол е чист, неселективен агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори со повисок афинитет за μ рецепторите. Други механизми кои придонесуваат за неговото аналгетско дејство се инхибиција на повторното превземање на норадреналин од невроните и зголемување на ослободувањето на серотонин. Трамадол има антигусичен ефект. За разлика од морфинот, широк спектар на аналгетски дози на трамадол немаат депресивно дејство на респираторниот тракт. Слично на тоа, не се менува гастроинтестиналниот мотилитет. Кардиоваскуларните ефекти се главно благи. Јачината на трамадол се смета дека е 1/10 до 1/6 од онаа на морфинот.

Точниот механизам на аналгетските својства на парацетамол не е познат и може да вклучува централни и периферни ефекти.

Дорета е позиционирана како аналгетик во чекор 2 на скалата за болка на СЗО и треба соодветно да се употребува од страна на лекарот.

5.2 Фармакокинетски својства

Трамадол се администрира во рацемична форма и [-] и [+] формите на трамадол и неговиот метаболит М1 се пронајдени во крвта. Иако трамадол брзо се апсорбира по администрацијата, неговата апсорпција е поспора (и неговиот полу-живот е подолг) од онаа на парацетамол.

По еднакратна орална администрација на трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg) таблета, максимални концентрации во плазмата од 64,3/55,5 ng/ml [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 4,2 μ g/ml (парацетамол) се постигнуваат по 1,8 h [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 h (парацетамол) соодветно. Просечниот полу-живот на елиминација $t_{1/2}$ изнесуваат 5,1/4,7 h [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 h (парацетамол).

За време на фармакокинетските студии кај здрави волонтери по еднакратна и повторена орална администрација на комбинацијата со фиксна доза на трамадол/парацетамол, не беше забележана клинички значајна промена во кинетските параметри на секоја од активните супстанции во споредба со параметрите на активните супстанции ако се употребаат сами.

Апсорпција

Рацемичниот трамадол брзо и скоро целосно се апсорбира по орална администрација. Просечната апсолутна биорасположливост на еднакратна доза од 100 mg е приближно 75%. По повторена администрација, биорасположливоста се зголемува и достигнува приближно 90%.

По администрација на Дорета, оралната апсорпција на парацетамол е брза и скоро целосна и се случува главно во тенкото црево. Максимални концентрации на парацетамол во плазмата се постигнуваат за 1 час и не се менуваат при истовремена администрација на трамадол.

Оралната администрација на Дорета со храна нема значајно влијание врз максималната концентрација во плазмата или врз степенот на апсорпција ниту на трамадол ниту на парацетамол, па Дорета може да се зема независно од оброците.

Дистрибуција

Трамадол има висок афинитет за ткивата ($V_{d,p} = 203 \pm 40$ l). Се врзува за плазма протеините околу 20%.

Се смета дека парацетамол широко се дистрибуира низ доверокото ткива во телото, освен масното. Неговиот волумен на дистрибуција е околу 0,9 l/kg. Релативно мал дел (~20%) од парацетамол се врзува со плазма протеините.

Биотрансформација



Трамадол значајно се метаболизира по орална администрација. Околу 30% од дозата се излачува во урината како непроменет лек, додека 60% од дозата се излачува во облик на метаболити.

Трамадол се метаболизира преку *O*-деметилација (катализирана од ензимот CYP2D6) до метаболит M1 и преку *N*-деметилација (катализирана преку CYP3A) до метаболит M2. Метаболитот M1 понатаму се метаболизира преку *N*-деметилација и преку конјугација со глукуронска киселина. Полу-животот на елиминација од плазмата на M1 е 7 часа. Метаболитот M1 има аналгетски својства и е посилен од родителскиот лек. Концентрациите на M1 во плазмата се неколку пати пониски отколку оние на трамадол и придонесот за клиничкиот ефект не е веројатно дека ќе се промени при повеќекратно дизаирање.

Парацетамол примарно се метаболизира во црниот дроб преку два главни хепатални патишта: глукуронидација и сулфација. Вториот пат може брзо да се засити при дози кои се поголеми од тераписките дози. 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 намален глутатион и се излачува во урината по конјугација со цистеин и меркаптурна киселина. Сепак, при големо предозирање, количината на овој метаболит се зголемува.

Елиминација

Трамадол и неговите метаболити се елиминираат главно преку бубрезите.

Полу-животот на парацетамол е приближно 2 до 3 часа кај возрасни. Пократок е кај деца и малку подолг кај новороденчиња и кај пациенти со цироза на црниот дроб . Парацетамол главно се елиминира преку дозно зависно формирање на глукуро- и сулфо-конјугат деривати. Помалку од 9% од парацетамол се излачува непроменет преку урината. При ренална инсуфициенција, полу-животот 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 беше спроведена предклиничка студија со фиксната комбинација (трамадол и парацетамол) за проценка на канцерогените или мутагените ефекти или пак ефектите на комбинацијата врз плодноста.

Кај младите стаорци третирани орално со комбинацијата трамадол/парацетамол, не беше забележан терагоген ефект кој може да се поврзе со употребата на лекот.

Беше утврдено дека комбинацијата трамадол/парацетамол има ембриотоксичен и фетотоксичен ефект кај стаорецот при дози токсични за мајката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), односно 8,3 пати повеќе од максималната тераписка доза кај мажите. При оваа доза, не беше забележан терагоген ефект. Токсичноста за ембрионот и фетусот води до намалена фетална тежина и зголемување на прекубројни ребра. Пониските дози кои предизвикуваат помалку тешка токсичност за мајката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол), не резултираа со токсични ефекти врз ембрионот или фетусот.

Резултатите од стандардните тестови за мутагеност не покажаа можен генотоксичен ризик на трамадол кај мажите.

Резултатите од тестовите за канцерогеност не покажуваат на можен ризик на трамадол кај мажите.

При студиите кај животни со трамадол беа утврдени, при многу високи дози, ефекти врз развојот на органите, окоскувањето и неонаталниот морфалитет, поврзани со токсичноста за мајката. Не беа засегнати плодноста, репродуктивната способност и развојот на младенчето.



Трамадол ја минува плацентата. Машката и женската плодност не биле засегнати.

Опсежните истражувања не утврдија докази за постоење на значаен генотоксичен ризик на парацетамол при тераписки (односно нетоксични) дози.

При долготрајните студии кај стаорци и глувци не беа пронајдени докази за значајни томоригени ефекти при 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 екципиенси

Јадро на таблетата:

прежелатинизиран пченкарен скроб
натриум скроб гликолат (тип А)
микрористална целулоза (Е460)
магнезиум стеарат (Е470b)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (Е464)
макрогол 400
полисорбат 80
титаниум диоксид (Е171)
жолт железо оксид (Е172)
црвен железо оксид (Е172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PVDC бела фолија, алуминиумска фолија): 20 филм-обложени таблети (блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

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

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



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

11-8037/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

09.05.2014/06.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2025

