

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Doreta 37,5 mg/325 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,5 mg tramadolijevega klorida, kar ustreza 32,94 mg tramadola, in 325 mg paracetamola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,25 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so rumenorjave barve, ovalne in rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Doreta so namenjene za simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin.

Zdravilo Doreta naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Doreta naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola.

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečin in občutljivosti posameznega bolnika. Praviloma je treba izbrati najmanjši učinkoviti odmerek za analgezijo. Celokupnega dnevnega odmerka 8 tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) se ne sme preseči. Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od šestih ur.

Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let)

Kot začetni odmerek se priporočata 2 tableti zdravila Doreta. Po potrebi bolnik lahko vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot 8 tablet na dan (kar ustreza 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) na dan.

Med posameznimi odmerki naj ne mine manj kot šest ur.

Zdravila Doreta se nikakor ne sme jemati dlje, kot je nujno (glejte tudi poglavje 4.4).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovita in varna uporaba zdravila Doreta ni bila dokazana. Zato zdravljenja z zdravilom Doreta pri tej skupini ne priporočamo.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so mlajši od 75 let in nimajo zmanjšane delovanja ledvic ali jeter, navadno ni potrebna. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se izločanje tramadola lahko podaljša. Če je to potrebno, lahko interval med odmerkoma podaljšamo glede na bolnikove potrebe.

Zmanjšano delovanje ledvic/dializa

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je potrebno skrbno razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe.

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi prisotnosti paracetamola se zdravila Doreta ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete je potrebno pogoltniti cele z zadostno količino vode. Tablet se ne sme lomiti ali žvečiti.

Cilji in prenehanje zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Doreta se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja s tramadolom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega obvladovanja bolečine, je treba upoštevati možnost pojava hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opiodi ali psihotropnimi zdravili.

Zdravila Doreta se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma (glejte poglavje 4.5).

Huda jetna okvara.

Nezadostno zdravljena epilepsija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

- Največji odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj ne preseže 8 tablet zdravila Doreta na dan. Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid.
- Pri hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina < 10 ml/min) jemanje zdravila Doreta ni priporočljivo.

PI_Text085921_2	- Updated:	Page 2 of 14
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Pri bolniki s hudo okvaro jeter se zdravila Doreta ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri zmerni okvari jeter je treba skrbno razmisliti o podaljšanju časa med dvema odmerkoma.
- Pri hudi respiratorni insuficienci uporaba zdravila Doreta ni priporočljiva.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, zlasti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, centralno delujoče analgetike ali lokalne anestetike, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Doreta zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerki tramadola presegajo priporočeno zgornjo mejo odmerjanja.
- Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA – central sleep apnea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov lahko poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih so prisotni znaki CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninskem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti na začetku zdravljenja in med večanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov. Odtegnitev serotoninergičnih zdravil običajno povzroči hitro izboljšanje.

Presnova z encimom CYP2D6

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih.

Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v odstotkih
Afriška/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevro-muskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi akutne ali kronične insuficience nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzeo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

Previdnostni ukrepi

Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:

Sočasna uporaba zdravila Doreta in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se zdravilo lahko sočasno predpisuje s temi sedativnimi zdravili le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Doreta predpiše sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti kar se da kratko.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutationa (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo Doreta, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje z opioidi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Doreta lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. huda depresija, anksioznost in

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Doreta in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja zdravil, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prežgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini), ki jih bolniki uporabljajo sočasno. Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Zdravilo Doreta moramo uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali delovanja dihal ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Preveliki odmerki paracetamola lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo toksičnost za jetra.

Tudi pri terapevtskih odmerkih in kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobni simptomom po odtegnitvi opiatov (glejte poglavje 4.8). Z postopnim zmanjševanjem odmerka, še zlasti po dolgotrajnem zdravljenju, se je odtegnitvenim simptomom možno izogniti. Le redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorab (glejte poglavje 4.8).

Ena od študij navaja, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom povečala možnost spomina na dogodke med operacijo. Dokler ne bo na voljo dodatnih informacij, se je treba uporabi tramadola ob taki anesteziji izogibati.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirana je sočasna uporaba z naslednjimi zdravili:

- *neselektivni zaviralci MAO*, ker lahko povzročijo tveganje serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, čezmerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- *selektivni zaviralci MAO-A*, ker z ekstrapolacijo iz neselektivnih zaviralcev MAO lahko povzročijo tveganje serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, čezmerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- *selektivni zaviralci MAO-B*, ker lahko povzročijo simptome vzburjenja osrednjega živčnega sistema, ki spominjajo na serotoninški sindrom: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

Če je bil bolnik pred kratkim zdravjen z zaviralci MAO, je treba počakati dva tedna in šele nato začeti zdravljenje s tramadolom.

Odsvetujemo sočasno uporabo:

- *z alkoholom*: Alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov. Zaradi vpliva na budnost je lahko vožnja ali uporaba strojev nevarna. Izogibajte se zaužitju alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.
- *s karbamazepinom in drugimi encimskimi induktorji*, ker zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola lahko povzročijo tveganje za zmanjšano učinkovitost in krajše trajanje delovanja;

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- z opioidnimi agonisti-antagonisti (*buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom*): Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivne antagonistične vezave na receptorje ter tveganje pojava odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

- Tramadol lahko povzroči konvulzije ter poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije.
- Sočasna uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- *Drugi opioidni derivati* (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), lahko povzročijo povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je pri prevelikem odmerjanju lahko usodna.
- *Drugi zaviralci osrednjega živčevja*, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralni delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost sta lahko vožnja ali upravljanje s stroji nevarna.
- Sočasna uporaba zdravila Doreta z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.
- Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila: Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi dodatnega depresivnega učinka na centralni živčni sistem (CNS). Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).
- Z medicinskega stališča je zaradi obstoječih poročil o povišanih vrednostih INR, v primeru sočasne uporabe zdravila Doreta in varfarinu podobnih zdravil, potrebno redno preverjati protrombinski čas.
- V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika *ondansetrone*, antagonist 5-HT₃, pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutamske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker je zdravilo Doreta fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Podatki o paracetamolu:

Študije na živalih niso zadostne za zaključke o reproduktivni toksičnosti. Veliko število podatkov o uporabi pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate.

Podatki o tramadolu:

Na voljo ni zadostnih dokazov za oceno o varni uporabi tramadola pri nosečnicah. Uporaba tramadola pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe pri hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko po porodu vodi do odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku, kar je posledica

PI_Text085921_2	- Updated:	Page 6 of 14
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

navajenosti na zdravilo.

Dojenje

Ker je zdravilo Doreta fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se zdravila Doreta med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je potrebno z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Doreta prekiniti. Prekinitev dojenja v splošnem ni potrebna po enkratnem odmerku zdravila Doreta.

Podatki o paracetamolu:

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah.

Podatki o tramadolu:

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadola med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

Plodnost

Nadzor v obdobju trženja ni pokazal vplivov tramadola na plodnost.

Študije na živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost. Študije vpliva na plodnost za kombinacijo paracetamola in tramadola niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki ju lahko še dodatno okrepi pitje alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omotičen, ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preizkušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola in tramadola, so bili navzea, omotica in somnolenca. Pojavili so se pri več kot 10 % bolnikov.

Pogostnost je opredeljena takole:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje						hipoglikemija
Psihiatrične motnje		zmedenost, spremembe	depresija, halucinacije,	delirij, odvisnost	zloraba zdravila ¹	

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		razpoloženja (anksioznost, nervoznost, evforija), motnje spanja	nočne more	od zdravila		
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, tresenje	nehotne kontrakcije mišic, parestezija, amnezija	ataksija, konvulzije, sinkopa, motnje govora		
Očesne bolezni				zamegljen vid, mioza, midriaza		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus			
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija, aritmija			
Žilne bolezni			hipertenzija, vročinski obliv			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja			
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, zaprtje, suha usta, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca	disfagija, melena			
Bolezni kože in podkožja		potenje, srbečica	kožne reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija)			
Bolezni sečil			albuminurija, motnje odvajanja urina (dizurija in zadrževanje urina)			
Splošne težave in spremembe na mestu dajanja			mrazenje, bolečina v prsih			

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preiskave			povečanje vrednosti transaminaz			
-----------	--	--	---------------------------------	--	--	--

¹Podatki iz nadzora v obdobju trženja.

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba zdravila Doreta lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerik in trajanje zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

Med kliničnimi preizkušnji niso zasledili naslednjih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, vendar možnosti njihovega pojava ne moremo izključiti:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Spremljanje tramadola po prihodu zdravila na trg je pokazalo redke primere sprememb učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$): alergijske reakcije s simptomi v dihalnem sistemu (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$): spremembe apetita, motorična šibkost in depresija dihanja.
- Po jemanju tramadola se lahko pojavijo neželeni psihični učinki, ki se razlikujejo po intenzivnosti in naravi (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Taki neželeni učinki zajemajo spremembe razpoloženja (običajno evforično razpoloženje, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost zmanjšana, občasno pa je povečana) ter spremembe v kognitivni in senzorični sposobnosti (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso ugotovili.
- Bolezni živčevja: neznana pogostnost: serotoninški sindrom.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvenega sindroma od zdravil, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov, kot so: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, ki se zelo redko pojavijo, če jemanje tramadolijevega klorida nenadoma prekinemo so napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi osrednjega živčevja.
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: neznana pogostnost: kolcanje.

Paracetamol

- Neželeni učinki paracetamola so redki, lahko pa se pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo poročila o krvnih diskrazijah, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso bili nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.
- Obstaja več poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. V drugih raziskavah se protrombinski čas ni spremenil.
- Zelo redko so poročali o hudih kožnih reakcijah.
- Presnovne in prehranske motnje: Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo. Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutatona pri teh bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

PI_Text085921_2	- Updated:	Page 9 of 14
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Doreta je fiksna kombinacija učinkovin. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma z obema učinkovinama.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola

Na splošno lahko pri zastrupitvah s tramadolom pričakujemo simptome, podobne tistim, ki nastanejo pri zastrupitvah z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Med te simptome spadajo predvsem mioza, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, krči, respiratorna depresija in zastoj dihanja. Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola

Preveliko odmerjanje je še posebno skrb vzbujajoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah kažejo kot bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrni odpovedi sledi encefalopatija, koma in smrt.

Akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo lahko nastopi, tudi če ni hude jetrne poškodbe. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5–10 g ali več paracetamola, lahko pride do poškodbe jeter. Menijo, da se odvečne količine toksičnega presnovka, (ki se sicer v zadostni meri presnavlja z vezavo na glutation, kadar bolnik zaužije normalne odmerke paracetamola) ireverzibilno vežejo na jetrno tkivo.

Urgentno zdravljenje

- Bolnika je treba takoj premestiti v specializirano enoto.
- Vzdrževati je treba dihalno in cirkulacijsko funkcijo.
- Pri prevelikem odmerjanju je treba pred začetkom zdravljenja čim prej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili plazemsko koncentracijo paracetamola in tramadola ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste je treba opraviti na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponoviti na vsakih 24 ur. Običajno opazamo povečane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Kadar je bolnik pri zavesti, je treba z draženjem ali z izpiranjem želodca izzvati bruhanje in tako izprazniti želodec.
- Začeti je treba s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema. Nalokson se uporablja za preprečevanje respiratorne depresije. Epileptične napade obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s hemodializo oziroma hemofiltracijo le minimalno izloča iz seruma, zato zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Doreta samo s hemodializo oziroma hemofiltracijo ni primerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Tudi, če bolnik

PI_Text085921_2	- Updated:	Page 10 of 14
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nima znatnejših zgodnjih simptomov, ga je treba urgentno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled, poleg tega pa je treba vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je zaužil okoli 7,5 g paracetamola ali več v zadnjih 4 urah, ali otroku, ki je zaužil ≥ 150 mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, izprati želodec. Koncentracijo paracetamola v krvi je treba izmeriti pozneje kot 4 ure po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za nastanek poškodbe jeter (z nomogramom za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Lahko je potrebna peroralna aplikacija metionina ali intravenska aplikacija N-acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Intravensko dajanje N-acetilcisteina (NAC) je najučinkovitejše, če z zdravljenjem začnemo v prvih 8 urah po zaužitem prevelikem odmerku. Vseeno pa je NAC treba uporabiti, tudi če je že preteklo prvih 8 ur po prevelikem odmerjanju, in z uporabo je treba nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Kadar sumimo da gre za močno preveliko odmerjanje, je treba takoj začeti zdravljenje z NAC. Na voljo mora biti splošno podporno zdravljenje. Ne glede na količino paracetamola, ki naj bi jo bolnik zaužil, je treba čim prej uporabiti antidot za paracetamol, NAC, in sicer peroralno ali intravensko, če je le mogoče v 8 urah po prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opiodi v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki; tramadol in paracetamol, ATC oznaka: N02AJ13.

Analgetiki

Tramadol je opiodni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Je čisti neselektivni agonist μ -, δ - in κ -opiodnih receptorjev z večjo afiniteto za μ -receptorje. Drugi mehanizmi, ki pripomorejo k analgetičnemu učinku, so zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tudi v širokem razponu analgetičnih odmerkov ne zavira dihalnega centra. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na kardiovaskularni sistem so običajno blagi. Menijo, da je učinkovitost tramadola od ene desetine do ene šestine učinkovitosti morfina.

Natančen mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola je neznan in lahko vključuje centralne in periferne učinke.

Zdravilo Doreta je uvrščeno na II stopnjo analgetične lestvice WHO, zato ga mora zdravnik temu primerno uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadol se uporablja v obliki racemata, zato v krvi zasledimo (-) in (+) obliki tramadola in njegovega presnovka M1. Čeprav je absorpcija tramadola po aplikaciji hitra, je vseeno počasnejša od absorpcije paracetamola (tramadol ima tudi daljši razpolovni čas).

Po enkratnem zaužitju tablete tramadola in paracetamola (37,5 mg/325 mg) znaša največja plazemska koncentracija 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol in (-)-tramadol] in 4,2 μ g/ml (paracetamol). Dosežena je po 1,8 ure [(+)-tramadol in (-)-tramadol] in po 0,9 ure (paracetamol). Povprečni razpolovni čas izločanja $t_{1/2}$ je pri tramadolu [(+)-tramadol in (-)-tramadol] 5,1/4,7 ure, pri paracetamolu pa 2,5 ure.

Po enkratnem in tudi večkratnem peroralnem dajanju fiksne kombinacije tramadol/paracetamol v okviru farmakokinetičnih raziskav na zdravih prostovoljcih niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov posamezne učinkovine v primerjavi s parametri učinkovin, ki so bili

PI_Text085921_2	- Updated:	Page 11 of 14
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

izmerjeni, ko sta bili uporabljeni ločeno.

Absorpcija

Racemat tramadola se po peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost enkratnega 100-miligramskega odmerka je približno 75-odstotna. Po večkratnem odmerjanju se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po zaužitju fiksne kombinacije tramadol/paracetamol je peroralna absorpcija paracetamola hitra in skoraj popolna, poteka pa predvsem v tankem črevesju. Največje vrednosti plazemske koncentracije paracetamola so dosežene eno uro po zaužitju in se ob sočasni uporabi tramadola ne spremenijo.

Peroralno jemanje fiksne kombinacije tramadol/paracetamol skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na največjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola, zato se lahko zdravilo Doreta jemlje neodvisno od obrokov.

Porazdelitev

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Vezava na plazemske proteine je okoli 20-odstotna.

Zdi se, da se paracetamol v veliki meri porazdeli po večini telesnih tkiv, razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Razmeroma majhen delež (~20 %) paracetamola se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Tramadol se po peroralnem jemanju obsežno presnavlja. Okoli 30 % odmerka se v urinu izloči v nespremenjeni obliki, medtem ko se 60 % odmerka izloči v obliki presnovkov.

Tramadol se presnavlja z O-demetilacijo (ki jo katalizira encimski sistem CYP2D6) v presnovek M1 in preko N-demetilacije (ki jo katalizira CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja preko N-demetilacije in s konjugacijo z glukuronsko kislino. Plazemski razpolovni čas izločanja M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti in je še močnejši kot tramadol. Vrednosti plazemske koncentracije M1 so nekajkrat manjše od vrednosti plazemske koncentracije tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih verjetno ne spreminja.

Paracetamol se presnavlja predvsem prek dveh glavnih jetrnih presnovnih poti: glukuronizacije in sulfatacije. Slednja je lahko hitro zasičena pri odmerkih, ki presegajo terapevtske odmerke. Majhen delež (manj kot 4 %) se presnavlja s citokromom P_{450} v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe prek reducirane oblike glutationa hitro detoksificira in po konjugaciji s cisteinom in merkaptarno kislino izloči v urinu. Vseeno pa je pri obsežnem prevelikem odmerjanju količina tega presnovka povečana.

Izločanje

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice.

Razpolovni čas paracetamola je pri odraslih približno 2 do 3 ure. Krajši je pri otrocih in rahlo daljši pri novorojenčkih in bolnikih s cirozo. Paracetamol se izloča predvsem s tvorbo glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov, ki je odvisna od odmerka. Manj kot 9 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri ledvični insuficienci je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Konvencionalne študije, ki uporabljajo trenutno sprejete standarde za oceno toksičnosti za razmnoževanje in razvoj, niso na voljo.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

S fiksno kombinacijo (*tramadola in paracetamola*) niso opravili predkliničnih raziskav, da bi ocenili kancerogeni ali mutageni učinek te kombinacije ali njene učinke na plodnost.

V zarodu podgan, ki so peroralno prejemale kombinacijo *tramadola in paracetamola*, niso opazili teratogenih učinkov, povezanih z zdravilom.

Kombinacija *tramadola in paracetamola* se je pri podganah izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri odmerku, toksičnem za mater (50 mg/kg tramadola in 434 mg/kg paracetamola), ki je 8,3-krat večji od največjega terapevtskega odmerka za človeka. Pri tem odmerku niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude maternalne toksične učinke (10/25 mg/kg tramadola in 87/217 mg/kg paracetamola), niso privedli do toksičnih učinkov za zarodek ali plod.

Rezultati standardnih testov mutagenosti niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega s *tramadolom*.

Rezultati testov kancerogenosti za *tramadol* niso pokazali potencialnega tveganja za človeka.

Raziskave s *tramadolom* na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, povezano z maternalno toksičnostjo. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. *Tramadol* prehaja skozi placento. Ni bilo učinkov na moško in žensko plodnost.

Obsežne preiskave niso pokazale pomembnejšega genotoksičnega tveganja pri jemanju *paracetamola* v terapevtskih (ne toksičnih) odmerkih.

Dolgoročne raziskave na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri ne-hepatotoksičnih odmerkih *paracetamola*.

Študije na živalih in obsežne izkušnje pri ljudeh zaenkrat niso pokazale reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija, Al-folija): 2 filmsko obloženi tableti (pretisni omoti z 2 tabletama) ali 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 in 100 filmsko obloženih tablet (pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Za otroke varen pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija, papir/Al-folija): 2 filmsko obloženi tableti (pretisni omoti z 2 tabletama) ali 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 in 100 filmsko obloženih tablet (pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00506/001–011, 023–033

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 7. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 8. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 5. 2025