

Sp. zn. sukls69584/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doreta 75 mg/650 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 75 mg, což odpovídá tramadolom 65,88 mg, a paracetamolom 650 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Potahované tablety jsou světle oranžové, oválné, bikonvexní, s půlicí rýhou z obou stran, o rozměrech 20 mm × 8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Doreta je indikován k symptomatické léčbě středně silné až silné bolesti.

Užívání přípravku Doreta má být omezeno na pacienty, u kterých středně silná až silná bolest vyžaduje kombinaci tramadolu a paracetamolu (viz též bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Podávání přípravku Doreta je třeba omezit na pacienty, u nichž středně silná až silná bolest byla posouzena jako bolest vyžadující kombinaci tramadolu a paracetamolu.

Dávkování má být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka. Celková dávka 4 tablet (ekvivalentní 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2 600 mg paracetamolu) denně nesmí být překročena. Interval mezi dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Doporučuje se počáteční dávka 1 tableta přípravku Doreta. Další dávky lze užívat podle potřeby, nesmí však být překročeno množství 4 tablet (ekvivalentních 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2 600 mg paracetamolu) denně.

Interval mezi dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Doreta se za žádných okolností nemá podávat déle, než je nezbytně nutné (viz též bod 4.4). Jestliže povaha a závažnost onemocnění vyžaduje opakované užívání nebo dlouhodobou léčbu přípravkem Doreta, je třeba zavést pravidelné sledování (pokud možno s přestávkami v léčbě), aby bylo možné posoudit, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

Pediatrická populace

U dětí mladších než 12 let nebyla účinnost a bezpečnost užívání přípravku Doreta stanovena. Proto se u této populace léčba nedoporučuje.

Starší pacienti

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů poruchy funkce jater nebo ledvin. U pacientů starších 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta.

Porucha funkce ledvin/dialýza

U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je eliminace tramadolu zpožděna. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4). Vzhledem k obsahu paracetamolu nemá být přípravek Doreta u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používán (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat s dostatečným množstvím tekutiny. Lze je rozdělit na dvě stejné dávky. Nesmí se však lámat ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními léky.

Přípravek Doreta se nemá podávat pacientům, kteří dostávají inhibitory monoaminoxidázy nebo během dvou týdnů od jejich vysazení (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce jater.

Epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- U dospělých a dospívajících od 12 let se nemá překračovat maximální dávka 4 tablet přípravku Doreta. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, je třeba pacienty upozornit, aby nepřekračovali doporučenou dávku a souběžně neužívali žádné další přípravky obsahující paracetamol (včetně volně prodejných léků) nebo tramadol hydrochlorid bez porady s lékařem.
- Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se podávání přípravku Doreta nedoporučuje.
- U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být přípravek Doreta používán (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou větší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem. V případě středně těžké poruchy funkce jater je třeba pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.
- Při těžkém respiračním selhání se přípravek Doreta nedoporučuje.
- Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. I když je agonistou opioidů, nepotlačuje abstinenci příznaky z vysazení morfinu.

- U pacientů se sklonem k epileptickým záchvatům nebo u pacientů užívajících jiné léky, které snižují práh záchvatů, byly hlášeny křeče, a to zejména při užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Pacienti s epilepsií kontrolovaní léčbou nebo pacienti se sklonem k záchvatům mají přípravek Doreta užívat pouze tehdy, jsou-li k tomu naléhavé důvody. U pacientů dostávajících tramadol v doporučených dávkách byly hlášeny křeče. Toto riziko se může zvyšovat, jestliže dávky tramadolu překračují doporučenou horní hranici dávky.
- Souběžné podávání agonistů-antagonistů opioidů (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících tramadol v kombinaci s dalšími serotonergními přípravky nebo samostatně byl hlášen serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními přípravky klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a při zvyšování dávky.

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti příznaků zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vysazení serotonergních léčivých přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení.

Metabolismus CYP2D6

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky oběhového a respiračního útluhu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

| Populace | Prevalence (%) |
|-----------------|----------------|
| afriká/etiopská | 29 % |
| afroamerická | 3,4–6,5 % |
| asijská | 1,2–2 % |
| kavkazská | 3,6–6,5 % |
| řecká | 6,0 % |
| maďarská | 1,9 % |
| severoevropská | 1–2 % |

Postoperační použití u dětí

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný postoperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od postoperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivé monitorování symptomů opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

Děti se zhoršenou respirační funkcí

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, u nichž může být respirační funkce narušena, včetně dětí s neuromuskulárními chorobami, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé

chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin, která vyžaduje ledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické nedostatečnosti nadledvin mohou zahrnovat například závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a úbytek tělesné hmotnosti.

Opatření pro použití

Riziko plynoucí ze souběžného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Souběžné užívání přípravku Doreta a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je souběžné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Doreta souběžně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu souběžné léčby.

Při souběžném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Může dojít k rozvoji tolerance a fyzické a/nebo psychické závislosti, a to i při podávání terapeutických dávek. Je třeba pravidelně přehodnocovat klinickou potřebu analgetické léčby (viz bod 4.2). Pacientům závislým na opioidech a pacientům s abusem nebo závislostí na lécích nebo návykových látkách v anamnéze je nutné přípravek podávat pouze krátkodobě a pod lékařským dohledem.

Přípravek Doreta se má užívat s opatrností u pacientů s kraniálním traumatem, u pacientů se sklonem ke křečím, s poruchou žlučových cest, v šokovém stavu nebo s poruchou vědomí neznámého původu, u pacientů s poruchou dechového centra nebo respiračních funkcí nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Předávkování paracetamolem může způsobit u některých pacientů jaterní toxicitu.

I při podávání terapeutických dávek a při krátkodobé léčbě se mohou objevit abstinенční příznaky podobné těm, které byly zaznamenány při vysazení opioidů (viz bod 4.8). Abstinенční příznakům lze předejít pomalým snižováním dávky při vysazování přípravku, zejména pokud byl podáván dlouhodobě. Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání (viz bod 4.8).

V jedné studii bylo zjištěno, že užívání tramadolu během celkové anestezie enfluranem a oxidem dusným zvyšovalo probouzení během operace. Pokud nebudou k dispozici další informace, je třeba se užívání tramadolu během lehké anestezie vyhnout.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání je kontraindikováno s:

- *Neselektivními inhibitory MAO*
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost,

- dokonce až kóma.
- *Selektivními inhibitory MAO-A*
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO.
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost, dokonce až kóma.
- *Selektivními inhibitory MAO-B*
Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, zmatenost, dokonce až kóma.

V případě nedávné léčby inhibitory MAO je nutné posunout začátek léčby tramadolem o dva týdny.

Nedoporučuje se souběžné užívání s:

- *Alkoholem*
Alkohol zvyšuje sedativní účinek opioidních analgetik. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel či obsluze strojů. Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům obsahujícím alkohol.
- *Karbamazepinem a jinými induktory enzymů*
Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené poklesem plazmatických koncentrací tramadolu.
- *Agonisty-antagonisty opioidů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)*
Redukce analgetického účinku kompetitivní blokadou receptorů s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků.

Souběžné užívání, které je nutné zvážit:

- Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u těchto léků: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).
- *Ostatní deriváty opioidů* (včetně antitusik a léků k substituční terapii). Zvýšené riziko respirační deprese, která může být při předávkování fatální.
- *Ostatní látky potlačující činnost nervového systému*, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen. Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení vozidel a ovládání strojů.
- Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky: Souběžné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Dávka a doba souběžného užívání mají být omezeny (viz bod 4.4).
- Pokud je přípravek Doreta podáván spolu s deriváty warfarinu, má být, pokud je to z lékařského hlediska možné, prováděno pravidelné vyhodnocování protrombinového času, z důvodu zvýšeného prodloužení INR.
- V omezeném množství studií zvyšovalo předoperační a pooperační podání antiemetika 5-HT3 antagonisty *ondansetronu* potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- Při souběžném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože souběžné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Jelikož je přípravek Doreta fixní kombinací léčivých látek zahrnující tramadol, nemá se užívat v těhotenství.

Údaje vztahující se k paracetamolu:

Studie na zvířatech jsou pro závěry o reprodukční toxicitě nedostatečné. Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fetoneonatalní toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

Údaje vztahující se k tramadolu:

Nejsou nedostatečné důkazy pro posouzení bezpečnosti tramadolu u těhotných žen. Tramadol podávaný před porodem nebo v jeho průběhu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolávat změny dechové frekvence, které obvykle nejsou klinicky relevantní. Dlouhodobá léčba během těhotenství může vést v důsledku návyku k příznakům z vysazení u novorozence po porodu.

Kojení

Jelikož je přípravek Doreta fixní kombinací léčivých látek zahrnující tramadol, nemá se v období kojení podávat nebo alternativně kojení má být během léčby přípravkem Doreta přerušeno. Přerušování kojení není obecně nutné po jednorázové dávce přípravku Doreta.

Údaje vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství.

Údaje vztahující se k tramadolu:

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z toho důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

Fertilita

Postmarketingové sledování nenaznačuje, že by tramadol ovlivňoval fertilitu.

Studie na zvířatech neprokázaly vliv tramadolu na fertilitu. Studie fertility nebyly s kombinací tramadolu a paracetamolu provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol může způsobovat ospalost nebo závrať, což může být zesíleno alkoholem a dalšími látkami tlumícími činnost CNS. Vyskytují-li se u pacienta tyto příznaky, nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během klinických studií provedených s kombinací paracetamol/tramadol byly nauzea, závrať a somnolence, které byly pozorovány u více než 10 % pacientů.

Frekvence výskytu jsou definovány následovně:

- velmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$),
- není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině řazené dle frekvence výskytu se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí klesající závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků podle jednotlivých orgánových systémů:

| | Velmi časté | Časté | Méně časté | Vzácné | Velmi vzácné | Není známo |
|--|--------------------|---|--|--------------------------------------|-------------------|--------------|
| Poruchy metabolismu a výživy | | | | | | hypoglykemie |
| Psychiatrické poruchy | | zmatenost, změna nálady, (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku | deprese, halucinace, noční můry | delirium, léková závislost | nadměrné užívání* | |
| Poruchy nervového systému | závrať, somnolence | bolest hlavy, třes | mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie | ataxie, křeče, synkopa, poruchy řeči | | |
| Poruchy oka | | | | rozmazané vidění, mióza, mydriáza | | |
| Poruchy ucha a labyrintu | | | tinitus | | | |
| Srdeční poruchy | | | palpitace, tachykardie, arytmie | | | |
| Cévní poruchy | | | hypertenze, návaly horka | | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | | dyspnoe | | | |
| Gastrointestinální poruchy | nauzea | zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence | dysfagie, melena | | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | hyperhidróza, pruritus | kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka) | | | |
| Poruchy ledvin a močových cest | | | albuminurie, poruchy močení (dysurie a retence moči) | | | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | | třesavka, bolest na hrudi | | | |
| Vyšetření | | | zvýšení hladin aminotransferáz | | | |

* Postmarketingová sledování.

Výskyt následujících nežádoucích účinků spojených s podáváním tramadolu nebo paracetamolu nelze vyloučit, ačkoli během klinických studií nebyly pozorovány.

Tramadol

- Posturální hypotenze, bradykardie, kolaps (tramadol).
- Postmarketingové sledování ukázalo, že tramadol ve vzácných případech pozměňuje účinek warfarinu včetně prodloužení protrombinových časů.
- Vzácné případy ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): alergické reakce s respiračními symptomy (například dyspnoe, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaktická reakce.
- Vzácné případy ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): změny chuti k jídlu, motorická slabost a respirační deprese.
- Po podání tramadolu se mohou objevit nežádoucí účinky na psychiku, které mají individuálně různou intenzitu a povahu (v závislosti na osobnosti pacienta a trvání léčby). Zahrnují změny nálady (obvykle euforickou náladu, někdy dysforii), změny aktivity (obvykle snížení aktivity a občas zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (například poruchy rozhodování a percepce).
- Byla hlášena exacerbace astmatu, avšak nebyl potvrzen kauzální vztah.
- Poruchy nervového systému: není známo: serotoninový syndrom.
- Byly hlášeny příznaky syndromu z vysazení léku podobné těm, které se vyskytují při vysazení opiátů: vzrušení, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, třes a gastrointestinální symptomy. Další symptomy, které byly velmi vzácně pozorovány při náhlém přerušování podávání tramadol hydrochloridu, zahrnují: panické ataky, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezii, tinitus a neobvyklé symptomy CNS.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: frekvence není známo: škytavka.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky paracetamolu jsou vzácné, avšak může se objevit hypersenzitivita včetně kožní vyrážky. Vyskytly se zprávy o krevní dyskrázii včetně trombocytopenie a agranulocytózy, které však nemusely být nutně v kauzálním vztahu k paracetamolu.
- Vyskytlo se několik zpráv ukazujících, že paracetamol může vést k hypoprotrombinemii při podání se sloučeninami typu warfarinu. V jiných studiích se protrombinový čas neměnil.
- Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí.
- Poruchy metabolismu a výživy: případy pyroglutamové acidózy (PGA) byly hlášeny s neznámou frekvencí, když byl paracetamol užíván samostatně nebo při současné léčbě flukloxacilinem, zejména u pacientů s rizikovými faktory a prodlouženou léčbou (viz body 4.4 a 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Přípravek Doreta je fixní kombinací léčivých látek. V případě předávkování se mohou objevit známky a příznaky toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

Symptomy předávkování tramadolem

V zásadě lze očekávat, že symptomy intoxikace tramadolem budou podobné jako u jiných centrálně působících analgetik (opioidů). Zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační deprese, která může vyústit až v zástavu dechu.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Symptomy předávkování paracetamolem

Riziko předávkování hrozí zejména u malých dětí. Symptomy předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin jsou bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. Při těžké otravě může jaterní selhání progredovat v encefalopatii, kóma a smrt. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání s akutní tubulární nekrózou, dokonce i bez těžkého jaterního poškození. Byly hlášeny případy srdečních arytmii a pankreatitidy.

U dospělých užívajících 7,5 až 10 g paracetamolu nebo více může nastat poškození jater. Předpokládá se, že dojde k ireverzibilní vazbě toxického metabolitu (který se po požití normálních dávek paracetamolu obvykle detoxikuje glutathionem) na jaterní tkáň.

Záchranná léčba

- Okamžitý převoz na specializovanou jednotku.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je třeba co nejdříve po předávkování odebrat vzorek krve pro stanovení koncentrací paracetamolu a tramadolu v krevní plazmě a k provedení jaterních testů.
- Provedení jaterních testů na začátku předávkování a jejich opakování každých 24 hodin. Obvykle dochází ke zvýšení hladin hepatických enzymů (AST, ALT), které se po jednom až dvou týdnech normalizují.
- Vyprázdnění žaludku vyvoláním zvracení buď podrážděním (je-li pacient při vědomí) nebo výplachem žaludku.
- Zavedení podpůrných opatření - jako je udržování průchodnosti dýchacích cest a kardiovaskulárních funkcí; k reverzi respirační deprese má být použit naloxon; záchvaty lze potlačit diazepamem.
- Tramadol se z krevního séra odstraňuje hemodialýzou nebo hemofiltrací pouze minimálně. Proto není léčba akutní intoxikace přípravkem Doreta samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací vhodným způsobem detoxikace.

Pro zvládnutí předávkování paracetamolem je podstatná okamžitá léčba. I když nejsou přítomny významné časné symptomy, musí být na pohotovostní oddělení nemocnice urychleně převezen každý dospělý nebo dospívající, který požil v posledních 4 hodinách okolo 7,5 g nebo větší množství paracetamolu, kteréhokoliv dítěte, které požilo ≥ 150 mg/kg paracetamolu v předchozích 4 hodinách a musí být proveden výplach žaludku. Koncentrace paracetamolu v krvi mají být měřeny po době alespoň 4 hodiny od předávkování, aby mohlo být vyhodnoceno riziko rozvoje poškození jater (prostřednictvím nomogramu pro předávkování paracetamolem). Může být nutné perorální podání methioninu nebo intravenózní podání N-acetylcysteinu (NAC), které může mít příznivý vliv nejméně do 48 hodin po předávkování. Podání intravenózního NAC je nejvýhodnější, pokud se zahájí během 8 hodin po požití nadměrné dávky. Avšak NAC má být podán, i když je doba od předávkování delší než 8 hodin a jeho podávání má pokračovat po celou dobu léčby. Léčba NAC se má zahájit okamžitě v případě podezření na masivní předávkování. Musí být k dispozici celková podpůrná opatření.

Antidotum proti paracetamolu, NAC, se má podat co nejdříve, bez ohledu na udávané množství požitého paracetamolu, perorálně nebo intravenózně, pokud možno do 8 hodin po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika v kombinaci s neopiodními analgetiky, tramadol a paracetamol, ATC kód: N02AJ13.

Analgetika

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidních receptorů s vyšší afinitou k μ receptorům. Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvýšení uvolňování serotoninu. Tramadol má antitusický efekt. Na rozdíl od morfinu nevyvolává široké rozmezí analgetických dávek tramadolu respirační depresi. Podobně není ovlivněna ani gastrointestinální motilita. Kardiovaskulární účinky jsou obecně mírné. Předpokládá se, že účinek tramadolu odpovídá jedné desetíně až jedné šestíně účinku morfinu.

Přesný mechanismus analgetických vlastností paracetamolu není znám a pravděpodobně zahrnuje centrální a periferní účinky.

Přípravek Doreta je zařazen podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a má se užívat dle doporučení lékaře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol se podává v racemické formě a formy [-] a [+] tramadolu a jeho metabolit M1 jsou detekovány v krvi. Ačkoli se tramadol po podání rychle absorbuje, ve srovnání s paracetamolem je jeho absorpce pomalejší (a jeho poločas delší).

Po jednorázovém perorálním podání tablety tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) se dosahuje maximálních plazmatických koncentrací 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadolu/(-)-tramadolu] a 4,2 μ g/ml (paracetamolu) po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] respektive po 0,9 h (paracetamol). Střední poločasy eliminace $t_{1/2}$ jsou 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 h (paracetamol).

Ve farmakokinetických studiích u zdravých dobrovolníků nebyly po jednorázovém ani opakovaném perorálním podání fixní kombinace tramadol/paracetamol zaznamenány žádné klinicky významné změny kinetických parametrů obou léčivých látek ve srovnání s parametry pozorovanými při podání jednotlivých léčivých látek samostatně.

Absorpce

Racemický tramadol se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg je zhruba 75 %. Po opakovaném podávání se biologická dostupnost zvyšuje a dosahuje zhruba 90 %.

Po podání tramadolu/paracetamolu je perorální absorpce paracetamolu rychlá a téměř úplná a nastává hlavně v tenkém střevě. Maximálních plazmatických koncentrací paracetamolu se dosahuje během 1 h a nejsou ovlivněny souběžným podáním tramadolu.

Perorální podání tramadolu/paracetamolu s jídlem nemá významný účinek na maximální plazmatickou koncentraci nebo míru absorpce obou složek tramadolu nebo paracetamolu, takže se přípravek Doreta může užívat nezávisle na době jídla.

Distribuce

Tramadol má vysokou afinitu ke tkáním ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Zhruba 20 % se váže na proteiny krevní plazmy.

Paracetamol se v široké míře distribuuje do většiny tělesných tkání kromě tukové tkáně. Jeho zdánlivý distribuční objem je zhruba 0,9 l/kg. Relativně malý podíl (~20 %) paracetamolu se váže na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Po perorálním podání je tramadol rozsáhle metabolizován. Zhruba 30 % dávky se vylučuje močí v nezměněném stavu, zatímco 60 % dávky se vylučuje ve formě metabolitů.

Tramadol je metabolizován *O*-demethylací (katalyzovanou enzymem CYP2D6) na metabolit M1 a *N*-

demethylací (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 se dále metabolizuje N-demethylací a konjugací s kyselinou glukuronovou. Poločas eliminace M1 z krevní plazmy je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnější než mateřská sloučenina. Koncentrace M1 v krevní plazmě jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jeho příspěvek ke změně klinického účinku při opakovaném podávání není pravděpodobný.

Paracetamol se metabolizuje zejména v játrech dvěma hlavními hepatickými cestami: glukuronidací a sulfatací. Sulfatace může být rychle saturována při dávkách překračujících terapeutické dávky. Malý podíl (méně než 4 %) se metabolizuje cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetylbenzochinonimin), který se za normálních podmínek rychle detoxikován glutathionem a vylučuje se močí po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou. Avšak při masivním předávkování je množství tohoto metabolitu zvýšeno.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity se eliminují hlavně ledvinami.

Poločas paracetamolu je u dospělých zhruba 2 až 3 hodiny. U dětí je kratší a u novorozenců a pacientů s cirhózou je mírně prodloužený. Paracetamol se hlavně metabolizuje tvorbou glukuro- a sulfokonjugátových derivátů, která závisí na dávce. Méně než 9 % paracetamolu se vylučuje beze změny močí.

Při poruše funkce ledvin je poločas obou sloučenin prodloužený.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

S fixní kombinací (*tramadol a paracetamol*) nebyly provedeny žádné předklinické studie k vyhodnocení karcinogenních nebo mutagenních účinků ani účinků na fertilitu.

U mláďat potkanů, kterým byla podávána perorálně dávka fixní *kombinace tramadol/paracetamol* nebyl pozorován žádný teratogenní účinek vztahující se k přípravku.

Bylo prokázáno, že kombinace *tramadol/paracetamol* je embryotoxická a fetotoxická u potkanů při dávkách toxických pro matku (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), což je 8,3 násobek maximální terapeutické dávky pro člověka. Při této dávce nebyl pozorován žádný teratogenní účinek. Embryonální a fetální toxicita se projevuje nižší hmotností plodu a zvýšenému výskytu nadpočetných žebere. Nižší dávky méně toxické pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu) nebyly provázeny embryonální a fetální toxicitou.

Výsledky standardních testů mutagenity neprokázaly žádné potenciální riziko genotoxicity *tramadolu* pro člověka.

Výsledky testů karcinogenity neukazují na možnost potenciálního rizika *tramadolu* pro člověka.

Studie s *tramadolem* podávaným zvířatům prokázaly při velmi vysokých dávkách účinky na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu v souvislosti s toxicitou pro matku. Fertilita, reprodukční schopnost a vývoj potomstva zůstaly beze změny. *Tramadol* prochází placentou. Fertilita nebyla u samců ani samic ovlivněna.

Rozsáhlé výzkumy neukázaly žádný důkaz relevantního genotoxického rizika *paracetamolu* při terapeutických (tj. netoxických) dávkách.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádný důkaz relevantních tumorigenních účinků při dávkách *paracetamolu*, které nebyly toxické pro játra.

Studie na zvířatech a rozsáhlé dosavadní zkušenosti u člověka nepřinášejí žádné důkazy reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Hypromelosa (E 464)
Makrogol 400
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bílá PVC/PVDC fólie, hliníková fólie): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 a 100 potahovaných tablet (blistry s 10 tabletami), v krabičce.

Blistr odolný vůči dětem (bílá PVC/PVDC fólie, papírová/hliníková fólie): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 a 100 potahovaných tablet (blistry s 10 tabletami), v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/185/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 3. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).