

Sp. zn. sukls69574/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doreta Prolong 75 mg/650 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tramadoli hydrochloridum 75 mg, což odpovídá tramadolium 65,88 mg, a paracetamolium 650 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Oválné, bikonvexní, dvouvrstvé potahované tablety, na jedné straně bílé až téměř bílé a na druhé straně světle žluté s tmavými skvrnami (délka: přibližně 20 mm, šířka: přibližně 11 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Doreta Prolong je indikován k symptomatické léčbě středně silné až silné bolesti u dospělých a dospívajících starších 12 let.

Použití přípravku Doreta Prolong má být omezeno na pacienty, u kterých středně silná až silná bolest vyžaduje kombinaci tramadolu s paracetamolem (viz také bod 5.1), a pro které je dle ošetřujícího lékaře přínosné použití tablet s prodlouženým uvolňováním.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

Podávání přípravku Doreta Prolong je třeba omezit na pacienty, u nichž středně silná až silná bolest byla posouzena jako bolest vyžadující kombinaci tramadolu s paracetamolem. Přípravek Doreta Prolong má být používán pouze u pacientů, pro které je dle ošetřujícího lékaře přínosné použití tablet s prodlouženým uvolňováním.

Dávkování má být individuálně upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně má být k léčbě bolesti vybrána nejnižší možná účinná dávka.

Doporučuje se počáteční dávka jedna až dvě tablety přípravku Doreta Prolong (odpovídá 75 mg nebo 150 mg tramadol hydrochloridu a 650 mg nebo 1 300 mg paracetamolu). 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 dvanáct hodin.

Přípravek Doreta Prolong 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 Prolong, je třeba zavést pečlivé a pravidelné sledování (pokud možno s přestávkami v léčbě), aby bylo možné posoudit, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

Pacientům má být předepsána vhodná velikost balení přípravku Doreta Prolong s přihlédnutím k individuálním potřebám pacienta, povaze léčených nemocí a možnému zneužití.

Pediatrická populace

U dětí mladších než 12 let nebyla účinnost a bezpečnost užívání kombinace tramadolu s paracetamolem 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

U pacientů s poruchou funkce ledvin je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba podle 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 je přípravek Doreta Prolong kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé, s dostatečným množstvím tekutiny. Nesmí se drtit 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 látkami.

Přípravek Doreta Prolong 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 starších 12 let se nemá překračovat maximální dávka 4 tablet přípravku Doreta Prolong.

Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, je třeba pacienty upozornit, aby nepřekračovali doporučenou dávku a souběžně neužívali žádné další přípravky obsahující paracetamol (včetně volně prodejných léčivých přípravků) nebo tramadol hydrochlorid bez dohledu lékaře.

Předávkování paracetamolem může u některých pacientů způsobit jaterní toxicitu, která může vést k selhání jater nebo smrti.

Zkušenosti s předávkováním lékovými formami paracetamolu s okamžitým uvolňováním ukazují, že

klinické příznaky poškození jater se objeví obvykle po 24 až 48 hodinách a kulminují obvykle po 4 až 6 dnech. I u pacientů bez příznaků nebo známek předávkování může být nutné dlouhodobé sledování a léčba kvůli riziku opožděného poškození jater.

Protože přípravek Doreta Prolong je léková forma s prodlouženým uvolňováním, absorpce se při předávkování prodlužuje. Maximální plazmatická koncentrace může nastat později, může dojít k více než jednomu píku a vysoké koncentrace, zejména po užití vysokých dávek, mohou přetrvávat několik dní.

Obvyklé protokoly pro odběr vzorků a léčebný režim používané při léčbě předávkování přípravky s paracetamolem s okamžitým uvolňováním proto nejsou dostatečné.

Antidotum má být podáno co nejdříve a má být dávkováno podle doporučení Toxikologického informačního střediska, které má být kontaktováno pro aktuální doporučení týkající se léčby předávkování (viz bod 4.9).

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se podávání přípravku Doreta Prolong nedoporučuje.

Při těžké poruše funkce jater je přípravek Doreta Prolong kontraindikován (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 jednotlivými dávkami.

Při těžké respirační insuficienci se přípravek Doreta Prolong nedoporučuje.

Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. I když je tramadol agonista opioidů, nepotlačuje abstinenci příznaky z vysazení morfinu.

U pacientů se sklonem k epileptickým záchvatům nebo u pacientů užívajících jiné léky, které snižují práh ke vzniku epileptických 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 kontrolovanou léčbou nebo pacienti se sklonem k záchvatům mají přípravek Doreta Prolong 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 (nalbuřin, buprenorřin, 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.

Nedostatečnost nadledvin

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní nedostatečnost nadledvin, která vyžaduje sledování 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.

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.

Opatření pro použití

Souběžné užívání přípravku Doreta Prolong 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 Prolong souběžně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu 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, fyzické a psychické závislosti, a to i při podávání terapeutických dávek, zejména po dlouhodobém užívání. 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 Prolong 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.

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). Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinенčním příznakům.

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.

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 útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence (%)
africká/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, těžkými 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.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, 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 zahájit léčbu tramadolem s odstupem dvou týdnů.

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, nalbupifin, pentazocin)*
Snížení analgetického účinku kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinčních 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 další léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotoninergních 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), *benzodiazepiny a barbituráty*: zvýšené riziko respirační deprese, která může být při předávkování fatální.
- *Ostatní látky působící tlumivě na CNS*, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty, benzodiazepiny, ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepressiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen.
Tyto léčivé látky mohou prohloubit centrální útlum. Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení vozidel a ovládání strojů.
- 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. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich souběžného užívání (viz bod 4.4).
- Při souběžné léčbě přípravkem Doreta Prolong a *kumarinovými deriváty* (např. warfarin) je třeba opatrnosti vzhledem k hlášením o prodloužení INR s těžkým krvácením a ekchymózou u některých pacientů.
- 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 Prolong fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, nemá se užívat v těhotenství.

Údaje vztahující se k paracetamolu:

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:

Tramadol se nemá v těhotenství užívat, protože nejsou dostatečné 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 vzniku návyku k příznakům z vysazení u novorozenců po porodu.

Kojení

Jelikož je přípravek Doreta Prolong fixní kombinací léčivých látek zahrnující tramadol, nemá se užívat během kojení více než jednou nebo alternativně je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit.

Údaje vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupné publikované údaje o paracetamolu nejsou důvodem ke kontraindikaci při kojení u žen používajících jednosložkové léčivé přípravky, které obsahují pouze paracetamol.

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 s paracetamolem 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. Vykytují-li se u pacienta tyto příznaky, nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu jsou definovány takto:

- 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 (z dostupných údajů nelze určit)

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

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

Četnost 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	abusus*	
Poruchy nervového systému	závrať, somnolence	bolest hlavy, třes	mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie	ataxie, křeče, synkopa, porucha řeči		serotoninový syndrom
Poruchy oka				rozmazané vidění, mióza, mydriáza,		
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus			
Srdeční poruchy			palpitace, tachykardie, arytmie			

Cévní poruchy			hypertenze, nával horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe			škytavka
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence	dysfagie, meléna			
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

- Ortostatická hypotenze, bradykardie, kolaps (tramadol).
- Postmarketingové sledování ukázalo, že tramadol ve vzácných případech ovlivňuje 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 euforii, někdy dysforii), změny aktivity (obvykle snížení aktivity, občas zvýšení) a změny kognitivní a senzorické kapacity (například poruchy rozhodování a percepce).
- Byla hlášena exacerbace astmatu, avšak nebyl potvrzen kauzální vztah.
- Byly hlášeny abstinenci příznaky podobné těm, které se vyskytují při vysazení opioidů: vzrušení, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány při náhlém přerušení podávání tramadolu hydrochloridu, zahrnují: panické ataky, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestézii, tinitus a neobvyklé symptomy CNS.

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 Prolong 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 depresi, která může vyústit až v zástavu dýchání. Byl hlášen také serotoninový syndrom.

Symptomy s předávkování paracetamolem

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

U pacientů, kteří užili potenciálně toxickou dávku vyšší než 6 g (dospělí) nebo 150 mg/kg (děti) může dojít k poškození jater. U některých skupin pacientů existuje větší riziko toxicity paracetamolu, například pacienti s poškozením jater, pacienti chronicky užívající alkohol, podvyživení pacienti nebo pacienti dlouhodobě užívající léky, které indukují CYP450; hepatotoxická dávka je u těchto pacientů nižší, přibližně 100 mg/kg.

Předpokládá se, že dojde k ireverzibilní vazbě nadměrného množství toxických metabolitů (po užití doporučených dávek paracetamolu obvykle odbourávaných glutathionem) na jaterní tkáň.

Zkušenosti s předávkováním lékovými formami paracetamolu s okamžitým uvolňováním naznačují, že klinické příznaky poškození jater se objevují obvykle po 24 až 48 hodinách a kulminují obvykle po 4 až 6 dnech. Vzhledem k lékové formě s prodlouženým uvolňováním je při předávkování přípravkem Doreta Prolong třeba vzít v úvahu možnost opožděného výskytu a vyvrcholení klinických příznaků poškození jater.

Záchranná léčba

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Je třeba co nejdříve po předávkování odebrat vzorek krve ke stanovení koncentrací paracetamolu a tramadolu v krevní plazmě a k provedení jaterních testů.
- Provedení jaterních testů okamžitě po předávkování a jejich opakování každých 12 až 24 hodin. Obvykle dochází ke zvýšení hladin hepatických enzymů (AST, ALT), které se po jednom až dvou týdnech normalizuje.
- Vyprázdnění žaludku vyvoláním zvracení buď podrážděním (je-li pacient při vědomí) nebo výplachem žaludku, pokud jsou v souladu s aktuálně platnými doporučenými postupy.

Léčba předávkování paracetamolem

Pro zvládnutí předávkování paracetamolem je podstatná okamžitá léčba. I když nejsou přítomny signifikantní časné příznaky, musí být pacient dopraven urychleně do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče.

Protože přípravek Doreta Prolong je léková forma s prodlouženým uvolňováním, absorpce se při předávkování prodlužuje. Maximální plazmatické koncentrace může být dosaženo později, může dojít k více než jednomu píku a vysoké koncentrace, zejména po užití vysokých dávek, mohou přetrvávat několik dní.

Obvyklé protokoly pro odběr vzorků krve a léčebné režimy používané při léčbě předávkování lékovými formami s okamžitým uvolňováním, včetně nomogramu léčby, proto nejsou dostatečné a léčba musí být individualizována.

Pokud je předávkování potvrzeno nebo existuje podezření, má být pacient okamžitě odeslán k urgentnímu ošetření a odborné léčbě. Takto se má postupovat i u pacientů bez příznaků nebo známek předávkování kvůli riziku opožděného poškození jater. **Je třeba kontaktovat Toxikologické informační středisko: telefonní čísla: 224 919 293 a 224 915 402, webová stránka: www.tis-cz.cz a e-mail pro neakutní dotazy: tis@vfn.cz a požádat o doporučení ohledně léčby intoxikace.**

Pokud je to uvedeno v aktuálně platných doporučených postupech pro léčbu předávkování, má být podáno aktivní uhlí. První dávka má být podána co nejdříve po předávkování a další dávka 4–6 hodin po první dávce.

Ve všech případech předávkování paracetamolem ≥ 10 g (nebo ≥ 150 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí), nebo pokud není známa dávka, má být okamžitě zahájena léčba antidotem (obvykle N-acetylcysteinem (NAC)) bez ohledu na počáteční hladinu paracetamolu v séru, protože hladina paracetamolu v séru při akutním předávkování přípravkem Doreta Prolong může mít vrchol až 24 hodin po požití.

Pokud léčba předávkování v souladu s aktuálně platnými doporučenými postupy vyžaduje zavedení NAC v nižší prahové dávce (např. 6 g), je třeba dodržovat tato doporučení.

Pokud bylo požit < 10 g paracetamolu a je známa doba od požití, je třeba ve vhodných intervalech (např. 4, 6 a 8 hodin po požití) stanovit hladinu paracetamolu v séru. Pokud jsou koncentrace paracetamolu v séru stále zjištělné, je třeba zvážit odběr dalších vzorků. Léčba antidotem (obvykle N-acetylcysteinem) má být zahájena, pokud koncentrace S-paracetamolu překročí 650 $\mu\text{mol/l}$ za 4 hodiny, 450 $\mu\text{mol/l}$ za 6 hodin, 325 $\mu\text{mol/l}$ za 8 hodin nebo 160 $\mu\text{mol/l}$ za 12 až 18 hodin po požití.

Pokud doba požití není známa nebo pokud není možné stanovit sérové koncentrace paracetamolu do 8 hodin po předávkování, doporučuje se zahájit léčbu antidotem (obvykle N-acetylcysteinem), bez ohledu na sérové koncentrace paracetamolu.

Léčba N-acetylcysteinem má být prodloužena na déle než jeden 21hodinový cyklus, pokud hladina paracetamolu zůstává nad mezí detekce (nebo vyšší než 10 mg/l) nebo pokud se zvyšuje ALT (vyšší než 100 U/l), a má pokračovat, dokud paracetamol nedosáhne detekční meze (nebo 10 mg/l) a ALT neklesne pod 100 U/l.

Antidotum má být dávkováno podle doporučení toxikologického střediska (**Toxikologické informační středisko: telefonní čísla: 224 919 293 a 224 915 402, webová stránka: www.tis-cz.cz a e-mail pro neakutní dotazy: tis@vfn.cz**).

Léčba předávkování tramadolem

Mají být zavedena podpůrná opatření, jako je udržování průchodnosti dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí. Naloxon má být podán k potlačení respirační deprese, záchvaty lze kontrolovat diazepamem. Je třeba vzít v úvahu prodloužené uvolňování tramadolu u přípravku Doreta Prolong (tj. mohou být nutné opakované dávky antidota). Podle potřeby mají být přijata další podpůrná opatření.

Tramadol se ze séra vylučuje hemodialýzou nebo hemofiltrací pouze minimálně. Léčba akutní intoxikace přípravkem Doreta Prolong hemodialýzou nebo hemofiltrací proto není k detoxikaci vhodná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidní analgetika v kombinaci s neopiooidními 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. Další 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 terapeutických 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.

Mechanismus účinku

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

Přípravek Doreta Prolong je zařazena 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).

Ve farmakokinetických studiích u zdravých dobrovolníků nebyly po jednorázovém ani opakovaném perorálním podání kombinace tramadolu/paracetamolu (forma s okamžitým uvolňováním) 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 téměř úplně absorbuje. Střední absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 100 mg je zhruba 75 %. Po opakovaném podání se biologická dostupnost zvyšuje a dosahuje zhruba 90 %.

Po perorálním podání je absorpce paracetamolu téměř úplná.

Po podání jedné i opakovaných dávek kombinace tramadolu/paracetamolu nalačno byly maximální plazmatické koncentrace tramadolu a O-desmethyl-tramadolu dosaženy asi za 4,5 hodiny. Perorální absorpce paracetamolu byla rychlá, maximálních plazmatických koncentrací bylo dosaženo asi za 30 minut po podání.

Při hodnocení kombinace tramadol hydrochloridu/paracetamolu v tabletách s okamžitým uvolňováním a v tabletách s prodlouženým uvolňováním nalačno byly maximální plazmatické koncentrace tramadolu, O-desmethyl-tramadolu a paracetamolu (C_{max}) a expozice (AUC) při stejné dávce podávané během 12hodinového dávkovacího intervalu (tj. tablety s okamžitým uvolňováním kombinace tramadol hydrochloridu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg podávané každých 6 hodin a tablety s prodlouženým uvolňováním kombinace tramadol hydrochloridu/paracetamolu 75 mg/650 mg podávané každých 12

hodin) srovnatelné, a mohou tak být použity zaměnitelně. Podávání tablet s prodlouženým uvolňováním způsobuje méně časté kolísání koncentrace v plazmě ve srovnání s podáváním tablet s okamžitým uvolňováním.

Perorální podání přípravku Doreta Prolong s jídlem nemá klinicky významný účinek na maximální plazmatickou koncentraci nebo míru absorpce obou složek, tramadolu nebo paracetamol. Přípravek Doreta Prolong se může užívat nezávisle na jídle.

Distribuce

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ 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. Plazmatická koncentrace tramadolu nebo jeho aktivních metabolitů může být ovlivněna inhibicí jednoho anebo obou izoenzymů CYP3A4 a CYP2D6, účastnicích se biotransformace tramadolu. 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 podíl na klinickém účinku se při opakovaném podávání pravděpodobně nemění.

Paracetamol se metabolizuje zejména v játrech dvěma hlavními metabolickými cestami: glukuronidací a sulfatací. Sulfatace může být rychle saturována při dávkách překračujících terapeutické. Malá část (méně než 4 %) se metabolizuje cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetyl benzochinamid), který je 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 zvýšené.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity se eliminují hlavně ledvinami.

Ve srovnání s hodnotami pozorovanými u dospělých je poločas paracetamolu kratší u dětí a lehce prodloužený u novorozenců a u pacientů s cirhózou. Hlavním mechanismem vylučování paracetamolu je tvorba glukuronidových a sulfátových konjugátů, která závisí na výši dávky. Méně než 9 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě močí.

Při poruše funkce ledvin je poločas obou sloučenin prodloužený.

Po podání jedné dávky přípravku Doreta Prolong nalačno byl průměrný eliminační poločas 6,4 hodin pro tramadol a 6,9 hodin pro paracetamol.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S fixní kombinací (tramadol/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 tramadolu/paracetamolu je embryotoxická a fetotoxická u potkanů při dávkách toxických pro samici (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), což je 8,3násobek maximální terapeutické dávky pro člověka. Při této dávce nebyl pozorován žádný teratogenní účinek. Embryonální a fetální toxicita se projevuje nižší hmotností plodu a zvýšeným výskytem nadpočetných žeber. 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 potomků zůstaly beze změny. Tramadol prochází placentou. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců ani samic.

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.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Hypromelosa 2208/100

Kopovidon

Sodná sůl kroskarmelosy

Žlutý oxid železitý (E 172)

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Mastek

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

10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v PVC/PVD//Al blistru a krabičce.
10, 20, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v dětském bezpečnostním blistru (bílý PVC/PVDC//papír/Al) a 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

65/575/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 12. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 6. 2021

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).