

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doreta, 37,5 mg + 325 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku oraz 325 mg paracetamolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1,35 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki. Rozmiar tabletki: ok. 13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Doreta wskazany jest w objawowym leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego Doreta należy ograniczyć do pacjentów, u których ból o nasileniu umiarkowanym do dużego wymaga skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Doreta należy ograniczyć się do pacjentów, u których ból o umiarkowanym do dużego natężenia wymaga skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy ustalać w zależności od intensywności bólu i od indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę o działaniu przeciwbólowym. W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doreta to dwie tabletki. W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 8 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli charakter lub stopień ciężkości choroby wymagają powtarzającego się lub długotrwałego podawania produktu leczniczego Doreta, stan pacjenta należy starannie i regularnie kontrolować (z przerwami w leczeniu, jeśli to możliwe), aby ocenić czy dalsze leczenie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doreta u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego też nie zaleca się stosowania go w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat wydalanie tramadolu może być wydłużone. Jeśli to konieczne należy zwiększyć odstępy pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta.

Niewydolność nerek/dializa

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na obecność paracetamolu, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Doreta (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozpuścić w szklance wody pitnej, wymieszać łyżeczką i wypić utworzoną zawiesinę lub połknąć tabletkę w całości, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1.

Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.

Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy (ang. IMAO) oraz w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu takiego leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

- U dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i powyżej nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 8 tabletek. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania należy poinstruować pacjentów aby bez konsultacji z lekarzem nie przekraczali maksymalnej zalecanej dawki i nie przyjmowali innych leków zawierających paracetamol (w tym wydawanych bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężkimi

- zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z chorobą alkoholową wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanej niewydolności należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.
 - Tramadol nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów. Chociaż tramadol jest agonistą receptorów opioidowych, nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny.
 - Obserwowano przypadki wystąpienia drgawek podczas stosowania tramadolu u pacjentów ze skłonnością do drgawek lub stosujących inne leki obniżające próg drgawkowy, w szczególności selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub podatni na wystąpienie drgawek, powinni stosować produkt leczniczy Doreta jedynie w wyjątkowych okolicznościach. U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się po przekroczeniu maksymalnej zalecanej dawki.
 - Nie jest zalecane równoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, spłycenie oddechu, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą to być objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko prowadzić do zgonu. Poniżej przedstawiono szacunkowe dane dotyczące częstości występowania wyjątkowo szybkiego metabolizmu u pacjentów w różnych populacjach:

Populacja	Częstość występowania %
Afrykańska/Etiopska	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%

Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1% do 2%

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Doreta i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków podobnych, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno być przeznaczone dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Doreta jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych może dojść do rozwoju tolerancji oraz fizycznego i/lub psychicznego uzależnienia. Należy regularnie kontrolować kliniczną potrzebę stosowania leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.2). U pacjentów uzależnionych od opioidów lub, u których w przeszłości wystąpiło uzależnienie lekowe lub, którzy nadużywali leków, leczenie należy stosować tylko przez krótki okres i pod nadzorem medycznym.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Doreta u osób po urazach głowy, podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, znajdujących się we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niewiadomego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi lub zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może spowodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

Objawy z odstawienia podobne do obserwowanych w przypadku opiatów mogą wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych i to przez krótki okres (patrz punkt 4.8). Reakcji odstawiennych można uniknąć poprzez stosowanie mniejszych dawek podczas kończenia terapii, zwłaszcza po stosowaniu leku przez długi czas. Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu z zastosowaniem tramadolu podczas znieczulenia ogólnego z użyciem enfluranu i podtlenu azotu, tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego do momentu uzyskania dalszych informacji, jego zastosowanie w przypadku płytkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Sacharoza

Produkt leczniczy Doreta zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie z następującymi lekami:

- *Nieselektywne inhibitory MAO*
Ryzyko zespołu serotoninergetycznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- *Selektywne inhibitory MAO-A*
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO
Ryzyko zespołu serotoninergetycznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka
- *Selektywne inhibitory MAO-B*
Objawy pobudzenia ośrodkowego dające obraz zespołu serotoninergetycznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.

Jeśli w ostatnim czasie stosowane były inhibitory MAO, należy zachować odstęp dwóch tygodni przed rozpoczęciem podawania tramadolu.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

- *Alkoholem*
Alkohol zwiększa uspokajające działanie opioidowych środków przeciwbólowych; wpływ na zdolność do koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych mogą być niebezpieczne. Należy unikać picia napojów alkoholowych oraz przyjmowania produktów leczniczych zawierających alkohol.
- *Karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi*
Ryzyko zmniejszonej skuteczności i krótszy okres działania z powodu zmniejszonego stężenia tramadolu we krwi.
- *Opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistycznym - antagonistycznym (np. buprenorfiną, nalbufiną, pentazocyną).*
Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRIs), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tertahydrokannabinol).
- Jednoczesne stosowanie w celach terapeutycznych tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- *Inne pochodne opioidowe* (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne): zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która może być śmiertelna w przypadku przedawkowania.
- *Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy*, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), inne leki o działaniu przeciwlękowym, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen. Wymienione leki mogą powodować nasilenie depresji ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na zdolność koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych mogą być niebezpieczne.
- Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub podobne leki: Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania powinien być ograniczony (patrz punkt 4.4).
- Jeśli to wskazane medycznie, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Doreta i leków typu warfaryna, należy przeprowadzać okresową ocenę czasu protrombinowego ze względu na doniesienia o zwiększeniu wartości wskaźnika INR.
- W ograniczonej liczbie badań dotyczących przedoperacyjnego i pooperacyjnego stosowania przeciwwymiotnego antagonisty receptora 5-HT₃-ondansetronu wykazano zwiększenie zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Doreta stanowi skojarzenie substancji czynnych, w tym tramadolu, nie należy go stosować w okresie ciąży.

Dane dotyczące paracetamolu

Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby wnioskować o toksyczności reprodukcyjnej. Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży nie wskazuje na występowanie wad rozwojowych ani toksyczności dla płodu lub noworodka. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

Dane dotyczące tramadolu

Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Podawanie tramadolu przed lub podczas porodu nie ma wpływu na kurczliwość macicy. U noworodków może powodować zmiany częstości oddechu, które zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży może prowadzić do objawów z odstawienia u noworodka po urodzeniu jako wynik uzależnienia.

Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Doreta jest produktem złożonym zawierającym skojarzenie substancji czynnych, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie laktacji, natomiast w innym przypadku należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia. Przerwanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Doreta.

Dane dotyczące paracetamolu

Paracetamol przenika do mleka w ilościach, które nie mają znaczenia klinicznego.

Dane dotyczące tramadolu

Około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

Płodność

Dane po wprowadzeniu leku do obrotu nie wskazują na wpływ tramadolu na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność skojarzenia tramadolu i paracetamolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadolu chlorowodorek może powodować senność oraz zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu pod wpływem alkoholu lub innych leków działających depresyjnie na OUN. W razie wystąpienia takiego działania, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas badań klinicznych nad skojarzeniem paracetamolu i tramadolu były: nudności, zawroty głowy oraz senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Doreta pogrupowano następująco według częstości występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych według grup układowo-narządowych:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		stan splątania, zmiany nastroju (niepokój, nerwowość,	depresja, omamy, koszmary senne	majaczenie, uzależnienie lekowe	nadużywanie leku*	

		euforia), zaburzenia snu				
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, parestezje, amnezja	ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy		
Zaburzenia oka				zwężenie żrenic, rozszerzenie żrenic, niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędniaka			szum w uszach			
Zaburzenia serca			palpitacje, tachykardia, arytmia			
Zaburzenia naczyń			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	dysfagia, smoliste stolce			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się, świąd	odczyny skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia mikeji (dyzuria i zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, ból w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransfe raz			

* zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

Chociaż poniższych działań niepożądanych nie obserwowano podczas badań klinicznych nie można wykluczyć ich związku z podawaniem tramadolu lub paracetamolu:

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Badania po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie przypadki zmian w działaniu warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko: reakcje alergiczne z objawami oddechowymi (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko: zmiana apetytu, osłabienie siły mięśniowej oraz depresja oddechowa.
- Zaburzenia psychiczne mogące wystąpić po podaniu tramadolu różnią się u poszczególnych pacjentów stopniem nasilenia i charakterem (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (zwykle euforia, czasem dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj ograniczenie, czasem zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. zaburzenia percepcji i podejmowania decyzji).
- Zgłaszano przypadki nasilenia objawów astmy, jednak nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tramadolu.
- Zaburzenia układu nerwowego: częstość nieznana: Syndrom serotoninowy.
- Objawy odstawienia, podobne do objawów występujących podczas odstawiania opiatów, obejmują: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezę, drżenie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Inne, działania niepożądane bardzo rzadko obserwowane po nagłym zaprzestaniu podawania chlorowodoru tramadolu to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne oraz nietypowe zaburzenia ze strony OUN.
- Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej i śródpiersia: częstość nieznana: czkawka.

Paracetamol

- Działania niepożądane związane ze stosowaniem paracetamolu są rzadkie, mogą jednak wystąpić objawy nadwrażliwości, np. wysypka. Zgłaszano przypadki zaburzeń składu krwi, w tym małopłytkowość i agranulocytozę, które jednak nie musiały być związane przyczynowo ze stosowaniem paracetamolu.
- Zgłaszano przypadki wskazujące, że paracetamol może powodować hipoprotrombinemię, jeśli stosuje się go z lekami podobnymi do warfaryny. Inne badania wykazują brak zmian czasu protrombinowego.
- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Produkt leczniczy Doreta jest produktem złożonym. W przypadku przedawkowania, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu lub paracetamolu, lub obu tych substancji czynnych.

Objawy przedawkowania tramadolu

Objawy zatrucia tramadolem są z reguły podobne do objawów wywoływanych przez inne działające

ośrodkowo leki przeciwbólowe (opioidy). Należą do nich w szczególności zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniowa, zaburzenia świadomości, w tym śpiączkę, drgawki oraz depresja oddechowa do zatrzymania oddychania włącznie. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Objawy przedawkowania paracetamolu

Ryzyko przedawkowania dotyczy szczególnie małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin obejmują: błądź, nudności, wymioty, jądłowstręt oraz bóle brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą pojawić się 12 do 48 godzin od momentu przyjęcia leku. Możliwe są również zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych może wystąpić nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano również przypadki zaburzeń rytmu serca oraz zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby może wystąpić u osób dorosłych, które zażyły dawkę paracetamolu wynoszącą 7,5-10 g lub większą. Uważa się, że nadmiar toksycznego metabolitu (zazwyczaj odpowiednio odtrawanego przez glutation po przyjęciu normalnych dawek paracetamolu), nieodwracalnie wiąże się z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach

- Pacjenta należy niezwłocznie przetransportować do placówki specjalistycznej.
- Należy podtrzymywać czynność oddechową i krążenie.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę krwi (jak najszybciej od momentu przedawkowania leku), w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz do wykonania testów wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania), a następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT); po upływie jednego do dwóch tygodni następuje powrót tych wartości do normy.
- Należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów (u pacjenta przytomnego) poprzez podrażnienie lub płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć leczenie podtrzymujące, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych i utrzymanie czynności układu krążenia; w celu odwrócenia depresji oddechowej należy stosować nalokson; napady drgawek można kontrolować za pomocą diazepam.
- Tramadol jest w minimalnym stopniu eliminowany z surowicy przez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Doreta przy zastosowaniu samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie dla detoksykacji.

Wdrożenie natychmiastowego leczenia jest podstawowym elementem w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenta należy bezzwłocznie umieścić w szpitalu w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Płukanie żołądka należy wykonać u każdego dorosłego lub nastoletniego pacjenta, który w ciągu ostatnich 4 godzin zażył dawkę paracetamolu wynoszącą około 7,5 g lub więcej, lub u każdego dziecka, które w ciągu ostatnich 4 godzin przyjęło ≥ 150 mg/kg mc. paracetamolu. Stężenie paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie 4 godzin od zażycia dawki leku, w celu umożliwienia oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny (ang. NAC), które mogą działać korzystnie przynajmniej przez 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie podawanie N-acetylocysteiny (NAC) daje najlepsze wyniki, jeśli rozpoczyna się je w ciągu 8 godzin od przedawkowania leku. Jednak, należy podać NAC również, jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin od zażycia leku, oraz kontynuować podawanie przez cały okres terapii. Leczenie przy użyciu NAC należy rozpocząć bezzwłocznie, jeśli istnieje podejrzenie bardzo dużego przedawkowania. Dostępne muszą być ogólne środki postępowania wspomagającego.

Niezależnie od tego, jaką zgłoszono dawkę zażytego paracetamolu, należy jak najszybciej podać NAC (antidotum dla paracetamolu) - doustnie lub dożylnie, najlepiej w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analgetyki, opioidy w połączeniu z nie-opioidowymi analgetykami, kod ATC: N02AJ13.

Środki przeciwbólowe (analgetyki)

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ , oraz κ , wykazującym większe powinowactwo do receptorów μ . Inne mechanizmy przyczyniające się do działania przeciwbólowego leku to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, szeroki zakres dawek przeciwbólowych tramadolu nie wpływa hamująco na układ oddechowy. Tramadol nie zmienia również perystaltyki przewodu pokarmowego. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy jest zwykle nieznaczny. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi jedną dziesiątą do jednej szóstą siły działania morfiny.

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm przeciwbólowego działania paracetamolu jest nieznany i może obejmować działanie ośrodkowe oraz obwodowe.

Produkt leczniczy Doreta jest pozycjonowany jako stopień II na drabinie analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i zgodnie z tym powinien być stosowany przez lekarzy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany w postaci racemicznej. Formy [-] oraz [+] tramadolu oraz jego metabolit M1, są wykrywane we krwi. Chociaż tramadol ulega szybkiemu wchłonięciu po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym, doustnym przyjęciu tramadolu z paracetamolem (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 4,2 μ g/ml (paracetamol) osiągane jest odpowiednio po upływie 1,8 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 0,9 godz. (paracetamol). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2}$ wynosi 5,1/4,7 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 2,5 godz. (paracetamol).

Badania farmakokinetyki u zdrowych ochotników otrzymujących pojedyncze oraz wielokrotne dawki doustne produktu złożonego zawierającego tramadol z paracetamolem nie wykazały klinicznie znaczącej zmiany parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnej produktu, w stosunku do parametrów obserwowanych po podaniu każdej z tych substancji czynnej osobno.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym racemiczny tramadol wchłania się szybko i niemal całkowicie. Średnia całkowita dostępność biologiczna pojedynczej dawki 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Po wielokrotnym podaniu dostępność biologiczna tramadolu zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym tramadolu z paracetamolem, paracetamol ulega szybkiemu i niemal całkowitemu wchłonięciu, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu obserwowane jest po upływie godziny i nie ulega zmianie pod wpływem równoczesnego podawania tramadolu.

Doustne podanie tramadolu z paracetamolem z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie leku w osoczu oraz zakres wchłaniania zarówno tramadolu jak i paracetamolu, dlatego też produkt leczniczy Doreta może być przyjmowany niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Z białkami osocza wiąże się w około 20%.

Paracetamol ulega dystrybucji do większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Stosunkowo niewielka ilość (~20%) paracetamolu wiąże się białkami osocza.

Metabolizm

Po podaniu doustnym tramadol ulega intensywnym przemianom metabolicznym. Około 30% dawki wydalą się w moczu w postaci niezmienionej, zaś 60% w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany na drodze *O*-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6), w wyniku czego powstaje metabolit M1, oraz na drodze *N*-demetylacji (katalizowanej przez CYP3A) tworząc metabolit M2. M1 ulega dalszym przemianom poprzez *N*-demetylację oraz sprzęganie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu M1 wynosi 7 godzin. Metabolit M1 wykazuje działanie przeciwbólowe, które jest silniejsze od działania leku macierzystego. Stężenie M1 w osoczu jest kilkakrotnie niższe niż stężenie tramadolu, i jest mało prawdopodobne aby wpływ na działanie kliniczne zmienił się po wielokrotnym podaniu.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie, na drodze dwóch szlaków metabolicznych - sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi ze szlaków może ulec szybkiemu wysyceniu przy dawkach większych niż terapeutyczne. Niewielka ilość paracetamolu (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450, w wyniku czego powstaje aktywny produkt pośredni (*N*-acetylo-benzochinonoimina), który w normalnych warunkach ulega szybkiej detoksykacji w reakcji ze zredukowanym glutationem i jest wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. W przypadku znacznego przedawkowania leku, ilość tego metabolitu zwiększa się.

Eliminacja

Tramadol oraz jego metabolity wydalane są głównie przez nerki.

U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi w przybliżeniu 2 do 3 godzin. U dzieci jest krótszy, a nieznacznie wydłużony u noworodków oraz pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie z moczem w postaci powstających w zależności od dawki glukuro- i siarczano-pochodnych. Mniej niż 9% paracetamolu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania obu związków jest wydłużony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Nie przeprowadzono żadnych badań przedklinicznych dotyczących produktu złożonego (tramadol i paracetamol) w celu określenia jego działania rakotwórczego, mutagennego lub wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów otrzymujących doustnie produkt złożony zawierający tramadol oraz paracetamol, nie stwierdzono działania teratogennego, które można przypisać badanemu leкови.

Produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol wywierał działanie embriotoksyczne i uszkadzające płód u ciężarnych samic szczurów, którym podano dawki toksyczne (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), czyli 8,3 razy większe niż maksymalna dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Po zastosowaniu tej dawki nie zaobserwowano działania teratogennego. Toksyczny wpływ na zarodek i płód powoduje zmniejszenie masy ciała płodu oraz wzrost częstości występowania nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące słabsze działanie toksyczne na matkę (10/87 oraz 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie miały toksycznego wpływu na zarodek oraz płód.

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały potencjału genotoksycznego tramadolu u ludzi.

W badaniach rakotwórczości nie wykazano potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego tramadolu u człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ tramadolu (przy bardzo dużych dawkach) na rozwój narządów, kostnienie oraz śmiertelność noworodków, który był związany z toksycznym wpływem na matkę. Nie stwierdzono wpływu na rozród oraz rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie wpłynęło to na płodność samców i samic.

Obszerne badania nie wykazały ryzyka genotoksycznego działania paracetamolu stosowanego w terapeutycznych (tj. nietoksycznych) dawkach.

Długookresowe badania prowadzone u szczurów i myszy nie wykazały działania rakotwórczego paracetamolu stosowanego w dawkach nie wpływających toksycznie na wątrobę.

W badaniach na zwierzętach i w obszernym doświadczeniu dotyczącym stosowania u ludzi nie ma danych wskazujących na toksyczność reprodukcyjną produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krospowidon (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Sukraloza

Magnezu stearynian

Aromat pomarańczowy (zawierający sacharozę, gumę arabską, maltodekstrynę i naturalną substancję pomarańczową poprawiającą smak i zapach)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/papier/Aluminium): 10, 20, 30, 50, 60 lub 90 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w tekturowym pudełku.

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium): 10, 20, 30, 50, 60 lub 90 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27098

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.05.2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.01.2024