

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

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

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

Екципиенс со познато дејство

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

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

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

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Дорета се употребува кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари.

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

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти (12 години и постари)

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

Дозата треба индивидуално да се прилагоди во согласност со интензитетот на болката и осетливоста на секој пациент поединечно. Генерално, треба да се одбере најниската ефикасна доза за постигнување на аналгезија.

Се препорачува почетна доза од 1 таблета Дорета. По потреба може да се земат дополнителни дози, но не повеќе од 4 таблети (што е еквивалентно на 300 mg трамадол хидрохлорид и 2600 mg парацетамол) дневно. Интервалот помеѓу дозите не треба да биде помал од 6 часа.

Дорета не треба да се администрира подолго од она што е строго потребно (погледнете и во точка 4.4.). Доколку е потребна повторена употреба или додиготрајна терапија со Дорета како резултат на видот и тежината на заболувањето, тогаш се препорачува внимателно и редовно



следење (со паузи во терапијата каде што е возможно) со цел да се процени дали е потребно продолжување на терапијата.

Педијатриска популација

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

Постари пациенти

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

Ренална инсуфициенција/дијализа

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

Хепатални заболувања

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

Начин на администрација

Орална употреба.

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

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции или на некоја од екипиенсите од точка 6.1.

Акутна интоксикација со алкохол, хипнотични лекови, аналгетици со централно дејство, опијати или психотропни лекови.

Не се препорачува администрација на Дорета кај пациенти кои примаат моноамино оксидаза инхибитори или во периодот од две недели од прекин на терапијата (погледнете во точка 4.5).

Тешки хепатални нарушувања.

Епилепсија која не е контролирана со терапија (погледнете во точка 4.4).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Посебни предупредувања

- Кај возрасни и адолесценти на возраст од 12 години и постари, не треба да се надминува максималната доза од 4 таблети Дорета. Со цел да се одбегне ненамерно предозирање, на пациентите треба да им се советува да не ја надминуваат препорачаната доза и во исто време да не употребуваат други препарати со парацетамол (вклучувајќи ги и оние кои се земаат без рецепт) или пак препарати кои содржат трамадол хидрохлорид без да побараат совет од лекар.
- Не се препорачува употреба на Дорета при тешки бубрежни заболувања (креатинин клиренс < 10 ml/min).
- Не се препорачува употреба на Дорета кај пациенти со тешки хепатални заболувања (погледнете во точка 4.3). Опасноста од предозирање со парацетамол е поголема кај пациентите со нециротично алкохолно хепатално заболување. При умерени случаи, потребно е внимателно да се земе во предвид продолжување на дозниот интервал.
- При тешки респираторни заболувања, не се препорачува употреба на Дорета.

- Трамадол не е соодветен како замена кај пациенти зависни од опијати. Иако е опиоиден агонист, трамадол не може да ги супримира симптомите кои се јавуваат по прекин на земањето на морфин.
- Беа забележани конвулзии кај пациенти третирани со трамадол кои се подложни на напади или кои земаат други лекови кои го намалуваат прагот за појава на напади, особено селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин, трициклични антидепресиви, антипсихотици, аналгетици со централно дејство или локална анестезија. Пациентите со епилепсија која се контролира со терапија или пациентите подложни на напади, треба да се третираат со Дорета само во исклучително неопходни случаи. Конвулзии беа забележани кај пациенти кои примале трамадол во препорачаните дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ќе ја надминат препорачаната горна дозна граница.
- Не се препорачува истовремена употреба со опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) (погледнете во точка 4.5).

Серотонински синдром

Серотонински синдром, потенцијална животно-загрозувачка состојба, е пријавена кај пациенти кои примаат трамадол во комбинација со други серотонергични лекови или само трамадол (погледнете во точка 4.5, 4.8 и 4.9).

Доколку истовремена терапија со други серотонергични лекови е клинички неопходна, потребно е внимателно следење на пациентот, особено за време на почетокот на терапијата и при зголемување на дозите.

Симптомите на серотонински синдром може да вклучат промени на душевната состојба, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Доколку има сомнение за серотонински синдром, треба да се смета на намалување на дозата или прекин на терапијата во зависност од сериозноста на симптомите. Повлекување на серотонергичните лекови вообичаено доведува до нагло подобрување на состојбата.

Нарушување на дишењето поврзано со спиење

Опиоидите можат да предизвикаат нарушуања со дишењето кои се поврзани со спиење, вклучително централна апнеа при спиење (CSA) и хипоксемија поврзана со спиење.

Употребата на опиоидите го зголемува ризикот за CSA во дозно-зависна корелација. Кај пациенти кои имаат CSA, сметајте за намалување на вкупната доза на опиоиди.

Адренална инсуфициенција

Опиоидните аналгетици може повремено да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција за која има потреба од следење и заменска терапија со глукокортикоиди.

Симптомите за акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучат на пример: сериозна абдоминална болка, гадење и повраќање, низок крвен притисок, прекумерен замор, намален апетит, и губење на телесната тежина.

Претпазливост при употреба

Ризик од истовремена употреба со седативи како што се бензодијазепини или слични лекови

Истовремена употреба на лекот Дорета и седативи како што се бензодијазепините или лекови слични на нив може да доведе до: седација, респираторна депресија, кома и смрт. Како резултат на овие ризици, истовремена терапија со овие седативи треба да е ограничена само за пациенти за кои не постои алтернативна терапија. Доколку се донесе одлука да се прекинеле лекот Дорета истовремено со седативи, треба да се употреби најниската ефикасна доза, и времетраењето на терапијата треба да биде колку што е можно пократко.

Пациентите треба да се следат внимателно за знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Во овој случај, се препорачува да се информираат пациентите и луѓето кои се грижат за нив да бидат свесни за овие симптоми (погледнете во точка 4.5).



Толеранција, физичка и психичка зависност може да се развијат дури и при употреба на тераписки дози, особено по долготрајна употреба. Потребна е редовна проценка на клиничката потреба за аналгетски третман (погледнете во 4.2). Кај пациенти зависни од опијати и кај пациенти со историја на злоупотреба на лекови или зависност, терапијата треба да биде само за краток период и под медицински надзор.

Потребна е претпазливост при употреба на Дорета кај пациенти со кранијална траума, кај пациенти склони на конвулзивни нарушувања, нарушувања на билијарниот тракт, во состојба на шок, променета состојба на свесност од непознати причини, со проблеми кои влијаат на респираторниот центар или респираторната функција или зголемен интракранијален притисок.

Прекумерни дози на парацетамол, може да предизвикаат хепатална токсичност кај некои пациенти.

Симптоми кои се јавуваат по повлекување на лекот од терапија, слични на оние кои се јавуваат при повлекувањето на опијати, може да се појават дури и при тераписки дози и краткотраен третман (погледнете во точка 4.8). Кога на пациентот нема повеќе да му биде потребна терапија со опиоид, се препорачува да се намали дозата постепено за да се спречи појава на симптоми на повлекување.

Во една студија, беше утврдено дека употребата на трамадол за време на општа анестезија со енфлуран и азотен оксид го зголемува интраоперативниот повратен одговор. Се до добивање на дополнителни информации, треба да се избегнува употреба на трамадол за време на краткотрајна анестезија.

CYP2D6 метаболизам

Трамадолот се метаболизира преку ензимот на црниот дроб CYP2D6. Доколку пациентот има дефицит или комплетен недостаток на овој ензим, може да нзостане соодветното аналгетско дејство. Проценките укажуваат дека до 7% од белата популација може да имаат ваков дефицит на ензим. Сепак, доколку пациентот има ултра брз метаболизам постои ризик за настанување на несакани дејства од опиоидна токсичност дури и при често препишуваните дози.

Општи симптоми на опиоидна токсичност, вклучуваат конфузија, поспаност, плитко дишење, стеснати зеници, гадење, повраќање, запек и намален апетит. Во сериозни случаи ова може да вклучи и симптоми на циркулаторна и респираторна депресија, што може да биде живото загрозувачка и многу ретко и фатална. Проценките за преваленца на ултра брз метаболизам кај различна популација се сумирани подолу:

Популација	Преваленца %
Африканска/Етиописка	29%
Американска со афричко потекло	3,4% до 6,5%
Азиска	1,2% до 2%
Бела европска популација	3,6% до 6,5%
Грчка	6,0%
Мацарска	1,9%
Северно европска	1% до 2%

Пост-оперативна употреба кај деца

Во објавената литература има извештаи дека трамадолот се дава постоперативно кај деца по тонзилектомија и/или аденоидектомија како резултат на опструктивна апнеа при спиење, доведе до ретки, но живото загрозувачки несакани дејства. Потребна е висока претпазливост кога трамадол се администрира кај деца за ослободување на пост-оперативна болка и треба да е пропратена со блиско следење на симптомите за опиоидна токсичност кои вклучуваат респираторна депресија.

Деца со компромитирана респираторна функција



Не се препорачува употребата на трамадол кај деца кај кои респираторната функција може да биде компромитирана, вклучувајќи неуромускулни нарушувања, сериозна кардијална или респираторна состојба, инфекција на белите дробови или на горните респираторни патишта, повеќекратна повреда или обемна хируршка процедура. Овие фактори може да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Натриум

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

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Контраиндицирана е истовремена употреба со:

- *Неселективни МАО инхибитори*
Ризик за серотонинергичен синдром: дијареа, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.
- *Селективни-А МАО инхибитори*
Екстраполација од неселективни МАО инхибитори, ризик за серотонинергичен синдром: дијареа, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.
- *Селективни-В МАО инхибитори*
Централни симптоми на екситација кои укажуваат на серотонинергичен синдром: дијареа, тахикардија, хиперхидроза, треперење, конфузија, дури и кома.

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

Не се препорачува истовремена употреба со:

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

Истовремена употреба при која треба да се внимава

- Трамадол може да предизвика конвулзии и да го зголеми потенцијалот на селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), трицикличните антидепресиви, антипсихотиците и други препарати кои го намалуваат прагот за појава на напади (како бупропион, миртазапин, тетрахидроканабинол) да предизвикаат конвулзии.
- Истовремената тераписка употреба на трамадол и серотонергични лекови како што се селективните инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибиторите на повторното превземање на серотонин-норепинефрин (SNRI), МАО инхибиторите (погледнете во точка 4.3), трицикличните антидепресиви и миртазапин, може да предизвика серотонински синдром, потенцијално животно-загрозувачка состојба (погледнете во точка 4.4 и 4.8). *Други опиоидни деривати* (вклучувајќи антитусици и субститутивни третмани), *бензо-дiazепини и барбитурати*: зголемен ризик за респираторна депресија кој може да биде фатален во случаи на предозирање.
- *Други депресори на централниот нервен систем* како што се други опиоидни деривати (вклучувајќи антитусици и субститутивни третмани), барбитурати, бензодиазепини,



други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресиви, седативни антихистаминици, невролептици, антихипертензивни со централно дејство, талидомид и баклофен. Овие активни супстанции може да предизвикаат зголемена централна депресија. Влијанието врз будноста може да предизвика опасност при возење или ракување со машини.

- Лековите кои предизвикуваат седација како што се бензодијазепините или сродни супстанции: Истовремена употреба на опиоиди со седативи како што се бензодијазепини или лекови слични на нив, ја зголемува можноста за седација, респираторна депресија, кома и смрт како резултат на адитивното депресивно дејство врз ЦНС. Дозата и времетраењето при истовремената употреба треба да се ограничи (погледнете во точка 4.4).
- Како што е медицински соодветно, периодична евалуација на протромбинското време треба да се извршува кога лекот Дорета и супстанции слични на варфарин се администрираат истовремено како резултат на зголемен INR
- Потребна е претпазливост при истовремена терапија со Дорета и кумарински деривати (варфарин) поради постоење на извештаи за зголемен INR со големо крварење и ехيمози кај некои пациенти.
- Во ограничен број на студии, пре- или постоперативната апликација на антиеметикот антагонист на 5-НТЗ, ондансетрон, ја зголеми потребата за трамадол кај пациентите со постоперативна болка.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

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

Податоци за парацетамол:

Голем број на податоци за бремени жени не индицираат малформации ниту фето/неонатална токсичност. Епидемиолошки студии за невролошки развој кај деца изложени на парацетамол *in utero* покажуваат неубедливи резултати.

Податоци за трамадол:

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

Доење

Бидејќи Дорета е фиксна комбинација од активни супстанции од кои едната е трамадол, не треба да се употребува за време на доење.

Податоци за парацетамол:

Парацетамол се излучува во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина. Според достапните објавени податоци, употребата на парацетамол не е контраиндицирана при доење кај жени кои употребуваат препарати кои содржат само парацетамол.

Податоци за трамадол:

Приближно 0,1% од дозата на трамадол која ја примила мајката се излучува преку мајчиното млеко. Во непосредниот период по породување, за перорална доза кај



мајката до 400 mg, ова одговара на средна количина на трамадол внесена преку млекото кај новороденчиња од 3% од дозирањето на мајката кое е прилагодено во однос на тежината. Како резултат на ова трамадол не треба да се употребува за време на доење или алтернативно доењето треба да се прекине за време на терапијата со трамадол. Прекин на доењето вообичаено не е неопходно по единечна доза на трамадол.

Плодност

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

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

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Трамадол хидрохлорид може да предизвика поспаност или зашеметеност што може да се потенцира со употреба на алкохол или други депресори на ЦНС. Доколку лекот влијае на пациентот, тој не треба да вози или да ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Дорета се класифицирани во следните групи по редослед на честотата:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Најчести несакани дејства забележани за време на клиничките испитувања со комбинацијата парацетамол/трамадол беа гадење, зашеметеност и поспаност и беа забележани кај повеќе од 10% од пациентите.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни органски системи:



	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Метаболизам и нутритивни нарушувања						Хипогликемија
Психијатриски и нарушувања		Конфузна состојба, промена на расположение, анксиозност, вознемиреност, еуфорично расположение, нарушено спиење	Депресија, халуцинации, ноќни кошмари,	Зависност од лекови, делириум	Злоупотреба*	
Нарушувања на нервниот систем	Зашеметеност, поспаност	Главоболка, треперење	Неволни мускулни контракции, парестезија,	Атаксија, конвулзии, синкопа,		Серотонински синдром

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

*Забележано при пост-маркетиншки студии

Иако не беа забележани за време на клиничките испитувања, не може да се исклучи појавата на следните несакани дејства за кои е познато дека се поврзани со администрацијата на трамадол или парацетамол:

Трамадол

- Постурална хипотензија, брадикардија, колапс (трамадол).
- Пост-маркетиншките студии за трамадол покажа ретки промени на варфарин ефектот,

вклучувајќи елевација на протромбинското време.

- Ретки случаи: алергиски реакции со респираторни симптоми (како диспнеа, бронхоспазам, свиркаво дишење, ангионевротичен едем) и анафилаксија.
- Ретки случаи: промени во апетитот, моторна слабост и респираторна депресија.
- По администрација на трамадол, може да се појават психички несакани дејства кои варираат индивидуално според интензитетот и видот (во зависност од карактерот на личноста и времетраењето на лекувањето). Тука спаѓаат промени во расположението (вообичаено еуфорија, повремено дисфорија), промени во активноста (вообичаено супресија, повремено зголемување) и промени во когнитивниот и сензорниот капацитет (пр. оневозможено донесување на одлуки, порцептивно нарушување).
- Беше забележано влошување на астма иако не беше утврдена причинска поврзаност.
- Симптоми на реакции на повлекување од терапија слични на оние кои се појавуваат при прекин на терапијата со опијати може да бидат: агитација, анксиозност, вознемиреност, несоница, хиперкинезија, тремор и гастроинтестинални симптоми. Други симптоми кои беа многу ретко забележани при нагло прекинување на терапијата со трамадол хидрохлорид вклучуваат: панични напади, тешка анксиозност, халуцинации, парестезија, тинитус и невообичаени симптоми на ЦНС.

Парацетамол

- Несаканите дејства со парацетамол се ретки, но може да се појави хиперсензитивност, вклучувајќи кожен исип. Беа забележани крвни дискразии вклучувајќи тромбоцитопенија и агранулоцитоза, но не е веројатно дека се причински поврзани со парацетамол.
- Постојат неколку извештаи кои укажуваат на тоа дека парацетамол може да предизвика хипопротромбинемиија кога ќе се администрира со состојки слични на варфарин. Во други студии, не беше забележана промена на протромбинското време.
- Пријавени се многу ретки случаи на сериозни реакции на кожата.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

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

Симптоми на предозирање од трамадол

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

Симптоми на предозирање од парацетамол

Предозирањето е од особено значење кај малите деца. Симптоми на предозирање со парацетамол во првите 24 часа се: бледост, гадење, повраќање, анорексија и стомачна болка. Оштетување на црниот дроб може да се забележи 12 до 48 часа по земањето. Може да настанат абнормалности на глукозниот метаболизам и метаболна ацидоза. При тешко труење, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, кома и смрт. Акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза може да се развие дури и во отсуство на тешко

оштетување на црниот дроб. Беа забележани срцеви аритмии и панкреатитис.

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

Итен третман

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

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

Независно од внесената количина на парацетамол, антидотот за парацетамол NAC треба да се администрира орално или интравенски, колку што е можно побрзо, ако е возможно, во периодот од 8 часа по предозирањето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Аналгетици, опиоиди во комбинација со неопиоидни аналгетици, трамадол и парацетамол
ATC код: N02AJ13.

Аналгетици

Трамадол е опиоиден аналгетик кој дејствува врз централниот нервен систем. Трамадол е чист,

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

Механизам на дејство

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

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

5.2 Фармакокинетика

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

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

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

Апсорпција

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

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

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

Дистрибуција

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

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

Биотрансформација

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



метаболити.

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

Парацетамол примарно се метаболизира во црниот дроб преку два главни хепатални патишта: глукуронидација и сулфација. Вториот пат може брзо да се засити при дози кои се поголеми од терапевските дози. Мал дел (помалку од 4%) се метаболизира преку цитохром P450 до активен посредник (*N*-ацетил бензокинонимин) кој при нормални услови на употреба брзо се детоксифицира преку намален глутатион и се излучува во урината по конјугација со цистеин и меркаптурна киселина. Сепак, при големо предозирање, количината на овој метаболит се зголемува.

Елиминација

Трамадол и неговите метаболити се елиминираат главно преку бубрезите.

Полу-животот на парацетамол е приближно 2 до 3 часа кај возрасни. Пократок е кај деца и малку подолг кај новороденчиња и кај пациенти со цироза на црниот дроб. Парацетамол главно се елиминира преку дозно зависно формирање на глукуро- и сулфо-конјугат деривати. Помалку од 9% од парацетамол се излучува непроменет преку урината. При ренална инсуфициенција, полу-животот на двете состојки е продолжен.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Не беше спроведена предклиничка студија со фиксната комбинација (трамадол и парацетамол) за проценка на канцерогените или мутагените ефекти или пак ефектите на комбинацијата врз плодноста.

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

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

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

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

При студиите кај животни со трамадол беа утврдени, при многу високи дози, ефекти врз развојот на органите, окоскувањето и неонаталниот морталитет, поврзани со токсичноста за мајката. Не беа засегнати плодноста, репродуктивната способност и развојот на младенчето. Трамадол ја минува плацентата. Не беше забележан ефект врз плодноста по орална администрација на трамадол во дози до 50 mg/kg кај машкиот стаорец и 75 mg/kg кај женскиот стаорец.

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

При долготрајните студии кај стаорци и глувци не беа пронајдени докази за значајни томоригени ефекти при не-хепатотоксични дози на парацетамол.

Не се достапни конвенционални студии кои ги користат тековно прифатените стандарди за евалуација на токсичноста на *парацетамол* за репродуктивна токсичност и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

прежелатинизиран пченкарен скроб
натриум скроб гликолат (тип А)
микрокристална целулоза (E460)
магнезиум стеарат (E470b)

Филм-обвивка на таблетата:

хипромелоза (E464)
макрогол 400
полисорбат 80
титаниум диоксид (E171)
жолт железо оксид (E172)
црвен железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

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

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

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

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија.



8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-8037/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

09.05.2014/06.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2022 година

