

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Doreta 75 mg/650 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší)

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

Dávkování musí 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 1 tableta přípravku Doreta. Další dávky lze užívat podle potřeby, nesmí však být překročeno množství 4 tablet (ekvivalentních 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2600 mg paracetamolu) denně.

Interval mezi dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

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

bylo možné posoudit, zda je nezbytné v léčbě pokračovat.

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

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

Renální insuficience /dialýza

U pacientů s renální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je eliminace tramadolu zpožděna. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4). Vzhledem k obsahu paracetamolu nesmí být přípravek Doreta podáván pacientům se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat s dostatečným množstvím tekutiny. Lze je rozdělit na dvě stejné dávky. Nesmí se však 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 se nemá podávat pacientům, kteří dostávají inhibitory monoaminooxidázy nebo během dvou týdnů od jejich vysazení (viz bod 4.5).

Závažná porucha funkce jater.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

- U dospělých a dospívajících od 12 let se nemá překračovat maximální dávka 4 tablet přípravku Doreta. Aby se předešlo předávkování následkem nedbalosti, je třeba pacienty upozornit, aby nepřekračovali doporučenou dávku a současně nepoužívali žádné další přípravky obsahující paracetamol (včetně volně prodejných léků) nebo tramadol-hydrochlorid bez porady s lékařem.
- Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 10 ml/min) se podávání přípravku Doreta nedoporučuje.
- Při těžké poruše funkce jater se přípravek Doreta nemá užívat (viz bod 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou větší u pacientů s necirhotickým alkoholickým jaterním onemocněním. Při středně těžkých případech je třeba pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.
- Při závažné respirační poruše se přípravek Doreta nedoporučuje.
- Tramadol není vhodný jako substitute u pacientů závislých na opioidech. I když je agonistou opioidů, nemůže potlačit morfinové abstinenci symptomy.
- U pacientů náchylných k záchvatům nebo u pacientů užívajících jiné léky, které snižují práh záchvatů, byly hlášeny křeče, a to zejména při užívání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo při lokální anestezii. Pacienti s epilepsií kontrolováni léčbou nebo pacienti

- náchylní k záchvatům mají přípravek Doreta užívat pouze tehdy, jsou-li k tomu naléhavé důvody. U pacientů dostávajících tramadol v doporučených dávkách byly hlášeny křeče. Toto riziko se může zvyšovat, jestliže dávky tramadolu překračují doporučený horní dávkový limit.
- Současné podávání agonistů-antagonistů opioidů (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Opatření pro použití

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

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 i při podávání terapeutických dávek, a to 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 se má užívat s opatrností u pacientů s poraněním lebky, u pacientů náchylných ke křečové poruše, k poruše žlučových cest, v šokovém stavu nebo v pozměněném stavu vědomí z neznámých důvodů, u pacientů s problémy ovlivňujícími dýchací centrum nebo dýchací funkce nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Předávkování paracetamolem může způsobit u některých pacientů jaterní toxicitu.

I při podávání terapeutických dávek a při krátkodobé léčbě se mohou objevit abstinenní příznaky podobné těm, které byly zaznamenány při odnětí opiátů (viz bod 4.8). Pokud u pacienta již léčba tramadolem není nutná, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo abstinenním 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, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání je kontraindikováno s:

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

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

Nedoporučuje se současné užívání s:

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

Současné 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).
- Současné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může vyvolat serotoninovou toxicitu. Serotoninový syndrom je pravděpodobný při výskytu některého z následujících příznaků:
 - Spontánní klonus

- Indukovaný nebo oční klonus s agitovaností nebo diaforézou
- Tremor a hyperreflexie
- Hypertonie a zvýšení tělesné teploty > 38 °C a indukovaný nebo oční klonus.

Vysazení serotonergního léčivého přípravku obvykle přináší rychlé zlepšení. Léčba závisí na typu a intenzitě symptomů.

- *Ostatní deriváty opioidů* (včetně antitusik a léků k substituční terapii), *benzodiazepiny a barbituráty*: zvýšené riziko respirační deprese, která může být při předávkování smrtelná.
- *Ostatní látky potlačující činnost nervového systému*, jako jsou další deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty, benzodiazepiny, ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen. Tyto léčivé látky mohou způsobovat zvýšení centrálního útlumu. Účinek na bdělost může být nebezpečný při řízení vozidel a ovládání strojů.
- Současné 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 současného užívání (viz bod 4.4).
- Při současné léčbě přípravkem Doreta a *kumarinových derivátů* (např. warfarin) je třeba opatrnosti vzhledem ke zprávám o zvýšení INR se závažným krvácením a ekchymózou u některých pacientů.
- *Ostatní léky, o nichž je známo, že inhibují CYP3A4*, jako je ketokonazol a erytromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a pravděpodobně též metabolismus aktivního O-demethylovaného metabolitu. Klinický význam této interakce nebyl studován.
- U omezeného počtu studií zvyšovalo podání antiemetického 5-HT₃ antagonisty *ondansetronu* před a po operaci potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Informace 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.

Informace vztahující se k tramadolu:

Tramadol se nemá v těhotenství užívat, protože nejsou nedostatečné důkazy pro posouzení bezpečnosti tramadolu u těhotných žen.

Tramadol podávaný před porodem nebo v jeho průběhu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolávat změny rychlosti dýchání, které obvykle nejsou klinicky relevantní. Dlouhodobá léčba během těhotenství může vést v důsledku návyku k příznakům z vysazení u novorozence po porodu.

Kojení

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

Informace vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, avšak nikoliv v klinicky významném množství. Dostupné publikované údaje o paracetamolu nejsou důvodem pro jeho kontraindikaci při kojení u žen používajících jednosložkové léčivé přípravky, které obsahují pouze paracetamol.

Informace 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

Sledování přípravku po uvedení na trh nenaznačuje, že by tramadol ovlivňoval fertilitu.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tramadol-hydrochlorid může způsobovat ospalost nebo závratě, což může být zesíleno alkoholem a dalšími látkami potlačujícími činnost CNS. Při ovlivnění pacient nemá řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout během léčby přípravkem Doreta lze rozdělit podle frekvence jejich výskytu do následujících skupin:

- 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, závratě 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		stav zmatenosti, změna nálady, (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku	deprese, halucinace, noční můry	delirium, léková závislost	nadměrné užívání*	
Poruchy nervového systému	závratě, somnolence	bolest hlavy, třes	mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie	ataxie, křeče, synkopa, poruchy řeči		
Poruchy oka				míóza, mydriáza, rozmazané vidění		
Poruchy ucha a			tinitus			

labyrintu						
Srdeční poruchy			palpitace, tachykardie, arytmie			
Cévní poruchy			hypertenze, návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dušnost			
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence	dysfagie, melena			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hyperhidróza , pruritus	kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka)			
Poruchy ledvin a močových cest			albuminurie , poruchy močení (dysurie a retence moči)			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			třesavka, bolest na hrudi			
Vyšetření			zvýšení hladin transamináz			

*Hlášení ze sledování po uvedení přípravku na trh.

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

Tramadol

- Posturální hypotenze, bradykardie, kolaps (tramadol).
- Postmarketingové sledování ukázalo, že tramadol ve vzácných případech pozměňuje účinek warfarinu včetně prodloužení protrombinových časů.
- Vzácné případy: alergické reakce s respiračními symptomy (například dušnost, bronchospasmus, sípání, angioneurotický edém) a anafylaktická reakce.
- Vzácné případy: změny chuti k jídlu, pohybová slabost a respirační deprese.
- Po podání tramadolu se mohou vyskytnout vedlejší účinky na psychiku, které mají individuálně různou intenzitu a povahu (v závislosti na osobě pacienta a trvání léčby). Zahrnují změny nálady (obvykle euforii, příležitostně dysforii), změny aktivity (obvykle potlačení a příležitostně vzrůst) a změny kognitivní a sensorické kapacity (například poruchy rozhodování a percepce).
- Bylo hlášeno zhoršení astmatu, avšak nebyl potvrzen kauzální vztah.
- Byly hlášeny abstinenci příznaky podobné těm, které se vyskytují při vysazení opiátů: vzrušení, úzkost, nervozita, nespavost, hyperkineze, třes a gastrointestinální symptomy. Další symptomy, které byly velmi vzácně pozorovány při náhlém přerušování podávání tramadol-

hydrochloridu, zahrnují: panické záchvaty, závažnou úzkost, halucinace, parestézii, tinitus a neobvyklé symptomy CNS.

Paracetamol

- Nežádoucí účinky paracetamolu jsou vzácné, avšak může nastat přecitlivělost 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.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Přípravek Doreta je fixní kombinací léčivých látek. V případě předávkování mohou symptomy zahrnovat známky příznaků toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

Symptomy předávkování tramadolem

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

Symptomy předávkování paracetamolem

Obava z předávkování je zejména u malých dětí. Symptomy předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin jsou bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití. Může dojít k abnormalitám metabolismu glukózy a k metabolické acidóze. Při závažné otravě může selhání jater progredovat v encefalopatii, kóma a smrt. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání s akutní tubulární nekrózou, dokonce i když nejsou závažně poškozena játra. Byly hlášeny případy srdečních arytmií a pankreatitidy.

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

První pomoc

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

Proto není léčba akutní intoxikace přípravkem Doreta samotnou hemodialýzou nebo hemofiltrací vhodným způsobem detoxikace.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Analgetika

Tramadol je opioidní analgetikum, které působí na centrální nervovou soustavu. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidních receptorů s vyšší afinitou k μ receptorům. Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného neuronálního vychytávání noradrenalinu a zvýšení uvolňování serotoninu. Tramadol má antitusický efekt. Na rozdíl od morfinu nevyvolává široké rozmezí analgetických dávek tramadolu respirační deprese. 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 může zahrnovat centrální a periferní účinky.

Přípravek Doreta je zařazen jako analgetikum II. stupně na žebříčku bolesti dle WHO 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, je jeho absorpce pomalejší (a jeho poločas delší) ve srovnání s paracetamolem.

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

Ve farmakokinetických studiích u zdravých dobrovolníků nebyly po jednorázovém ani opakovaném

perorálním podání přípravku Doreta zaznamenány žádné významné změny kinetických parametrů obou aktivních složek ve srovnání s parametry pozorovanými při podání samotných jednotlivých účinných složek.

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

Tramadol je metabolizován *O*-demethylací (katalyzovanou enzymem CYP2D6) na metabolit M1 a *N*-demethylací (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 se dále metabolizuje *N*-demethylací a konjugací s kyselinou glukuronovou. Poločas eliminace M1 z krevní plazmy je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnější než mateřská sloučenina. Koncentrace M1 v krevní plazmě jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jeho příspěvek ke změně klinického účinku při opakovaném podávání není pravděpodobný.

Paracetamol se principiálně metabolizuje v játrech dvěma hlavními hepatickými cestami: glukuronidací a sulfatací. Druhý z těchto způsobů může být rychle nasycen při dávkách překračujících terapeutické dávky. Malý podíl (méně než 4 %) se metabolizuje cytochromem P450 na aktivní meziprodukt *N*-acetylbenzochinonimin), který se za normálních podmínek užívání rychle detoxikuje redukovaným glutathionem a vylučuje se močí po konjugaci s cysteinem a merkapturovou kyselinou. Avšak při masivním předávkování je množství tohoto metabolitu zvýšeno.

Eliminace

Tramadol a jeho metabolity se eliminují hlavně ledvinami.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U potomstva potkanů léčených perorálně kombinací *tramadol/paracetamol* nebyl pozorován žádný

teratogenní účinek, který by mohl být přisouzen tomuto léku.

Bylo prokázáno, že kombinace tramadol/paracetamol je embryotoxická a fetotoxická u potkanů při dávkách toxických pro matku (50/434 mg/kg tramadolu/paracetamolu), což je 8,3 násobek maximální terapeutické dávky při humánním použití. Při této dávce nebyl pozorován žádný teratogenní účinek. Toxicita pro embryo a plod vede k poklesu hmotnosti plodu a zvýšenému výskytu nadbytečných žeber. Nižší dávky způsobující méně závažný toxický účinek pro matku (10/87 a 25/217 mg/kg tramadolu/paracetamolu) nevedly k toxickým účinkům u embrya nebo plodu.

Výsledky standardních testů mutagenity neprokázaly žádné potenciální genotoxické riziko pro použití tramadolu u lidí.

Výsledky testů karcinogenity neukazují na možnost potenciálního rizika tramadolu u lidí.

Studie s tramadolem podávaným zvířatům prokázaly při velmi vysokých dávkách účinky na vývoj orgánů, osifikaci a neonatální mortalitu v souvislosti s toxicitou pro matku. Fertilita a vývoj potomstva zůstaly beze změny. Tramadol prochází placentou. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu po perorálním podání tramadolu do dávek 50 mg/kg u potkaních samců a 75 mg/kg u samic potkanů.

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

Dlouhodobé studie u potkanů a myši neposkytly 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
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

Hypromelosa (E464)
Makrogol 400
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

65/185/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.3.2012

Datum posledního prodloužení registrace: 19.4.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 10. 2019