

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дорета 37,5 mg/325 mg филмирани таблетки
Doreta 37.5 mg/325 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 37,5 mg трамадол хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*), еквивалентен на 32,94 mg трамадол (*tramadol*) и 325 mg парацетамол (*paracetamol*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 1,25 mg натрий

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките са бледо жълто-кафяви, овални, леко двойноизпъкнали.

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120741
Разрешение №	66895
BG/MA/MP -	23-10-2024

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таблетките Дорета са показани за симптоматично лечение на умерена до силна болка.

Употребата на Дорета трябва да бъде ограничена само при пациенти, при които се прецени, че умерената до силна болка изисква комбинирането на трамадол и парацетамол (вж. също точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Използването на Дорета трябва да бъде ограничено само при пациенти, при които се счита за уместно приложението на комбинация от трамадол и парацетамол.

Дозата трябва да бъде адаптирана според интензитета на болката и чувствителността на съответния пациент. По правило трябва да се подбира най-ниската ефективна доза за аналгезия. Не трябва да се превишава общата доза от 8 таблетки дневно (еквивалентна на 300 mg трамадол хидрохлорид и 2 600 mg парацетамол). Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа.

Възрастни и юноши (12 години и повече)

Препоръчва се начална доза от две таблетки Дорета. При необходимост може да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол хидрохлорид и 2 600 mg парацетамол).

Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа.

При никакви условия Дорета не трябва да бъде прилаган за по-продължителен от необходимия период (вж. също точка 4.4).



Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на Дорета не са установени при деца под 12 годишна възраст. Ето защо не се препоръчва лечение в тази възрастова група.

Пациенти в старческа възраст

Обикновено корекция на дозата не е необходима при пациенти до 75-годишна възраст без клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти в старческа възраст над 75 години може да се наблюдава удължена елиминация. Поради това, е необходимо дозовият интервал да се повиши в зависимост от изискванията на пациента.

Бъбречна недостатъчност/диализа

При пациенти с бъбречна недостатъчност елиминацията на трамадол е забавена. При тези пациенти трябва внимателно да се обмисли удължаване на дозовия интервал, според изискванията на пациента.

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане, елиминацията на трамадол е забавена. При тези пациенти е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване на интервала между отделните дози според нуждите на пациента (вж. точка 4.4). Поради наличието на парацетамол, Дорета не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3)

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, с достатъчно количество течност. Те не трябва да се чупят или дъвчат.

Цели на лечението и преустановяване

Преди започване на лечение с Дорета с пациента трябва да се обсъди стратегия за лечение, включително продължителност на лечението и цели на лечението, както и схема за преустановяване на лечението, в съответствие с ръководствата за лечение на болка. По време на лечението трябва да се осъществява чест контакт между лекаря и пациента, за да се оцени необходимостта от продължаване на лечението, да се обмисли преустановяване и да се коригират дозите, ако е необходимо. Когато даден пациент вече няма нужда от лечение с трамадол, се препоръчва постепенно понижаване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане. При липса на адекватен контрол на болката трябва да се обмисли възможността за хипералгезия, толеранс и прогресия на основното заболяване (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остра интоксикация с алкохол, хипнотични лекарствени продукти, централно-действащи аналгетици, опиати или психотропни лекарствени продукти.

Дорета не трябва да се прилага при пациенти, които приемат MAO-инхибитори или са приемали такива в предходните две седмици (вж. точка 4.5).

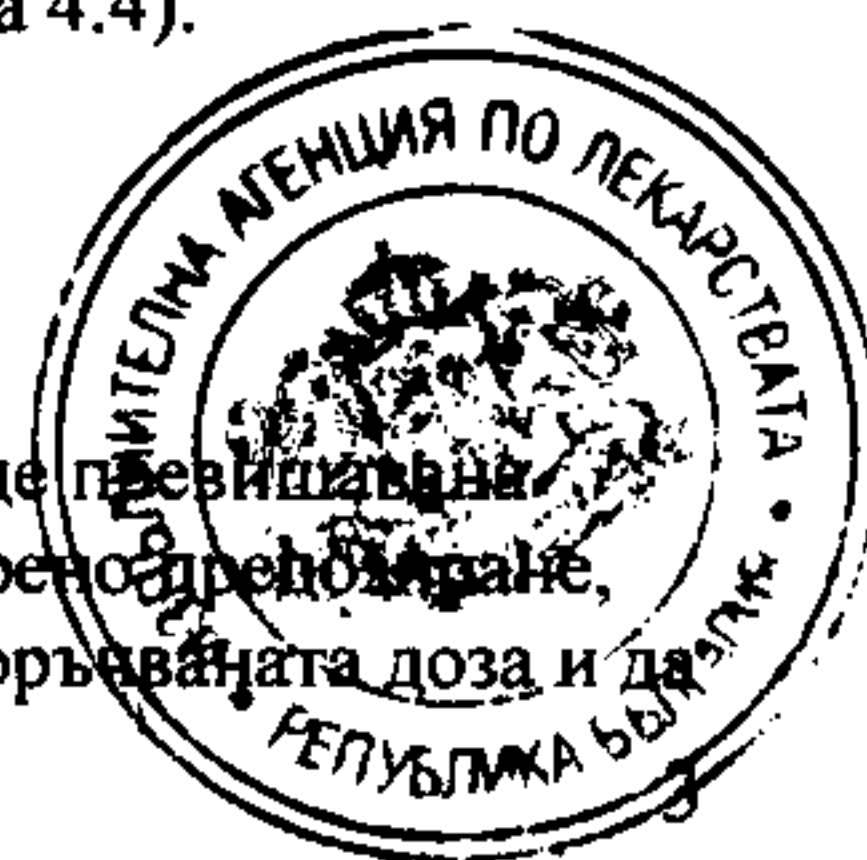
Тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с епилепсия, която не е достатъчно добре контролирана (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

- При възрастни и юноши на и над 12-годишна възраст не трябва да бъде превишавана максималната доза от 8 таблетки Дорета. За избягване на непреднамерено прекозване, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не превишават препоръваната доза и да не



- не приемат едновременно други парацетамол (включително без рецепта) или трамадолов хидрохлорид- съдържащи продукти, без да са се посъветвали с лекар.
- При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <math>< 10 \text{ ml/min}</math>) не се препоръчва употребата на Дорета.
 - При пациенти с тежко чернодробно увреждане Дорета не трябва да се използва (вж. точка 4.3). Опасността от предозиране на парацетамол е по-голяма при пациенти с нецирозно алкохолно чернодробно заболяване. При умерено тежки случаи, удължаването на дозовия интервал трябва внимателно да бъде преценен.
 - Дорета не се препоръчва при тежка дихателна недостатъчност.
 - Трамадол не е подходящ за заместващо лечение при пациенти с опиятна зависимост. Въпреки, че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на морфинова зависимост.
 - Съобщавани са случаи на конвулсии при пациенти, лекувани с трамадол, склонни към гърчове, или приемащи други лекарства, които понижават прага на поява на гърчове, особено селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, трициклични антидепресанти, антипсихотици, централно-действащи аналгетици или локални анестетици. Пациентите с контролирана епилепсия или склонни към гърчове, трябва да бъдат лекувани с Дорета само в случай на абсолютна необходимост. Случаи на гърчове са съобщавани при пациенти, приемали трамадол в препоръчаните дози. Рискът може да бъде повишен при превишаване на препоръчаната доза трамадол над горната граница.
 - Не се препоръчва едновременното приложение с опиятни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) (вж. точка 4.5).

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Серотонинов синдром

Серотониновият синдром е потенциално животозастрашаващо състояние, за което се съобщава при пациенти, приемащи трамадол в комбинация с други серотонинергични средства, или трамадол самостоятелно (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотониновия синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми. При съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията, в зависимост от тежестта на симптомите. Преустановяването на приложението на серотонинергични лекарствени продукти обикновено води до бързо подобряване на състоянието.

CYP2D6 метаболизъм

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект. Изчисленията сочат, че до 7 % от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит. Ако обаче пациентът е ултрабърз метаболизатор, съществува риск от развитие на нежелани реакции на опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултрабързи метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

<u>Популация</u>	<u>Разпространение %</u>
Африканци/Етиопци	29%



Афро-американци	от 3,4 % до 6,5 %
Азиатци	от 1,2 % до 2 %
Индоевропейци	от 3,6 % до 6,5 %
Гърци	6,0 %
Унгарци	1,9 %
Северноевропейци	от 1 % до 2 %

Постоперативна употреба при деца

В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на трамадол при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато трамадол се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамадол не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват, например, силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

Предпазни мерки при употреба

Риск от съпътстваща употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства

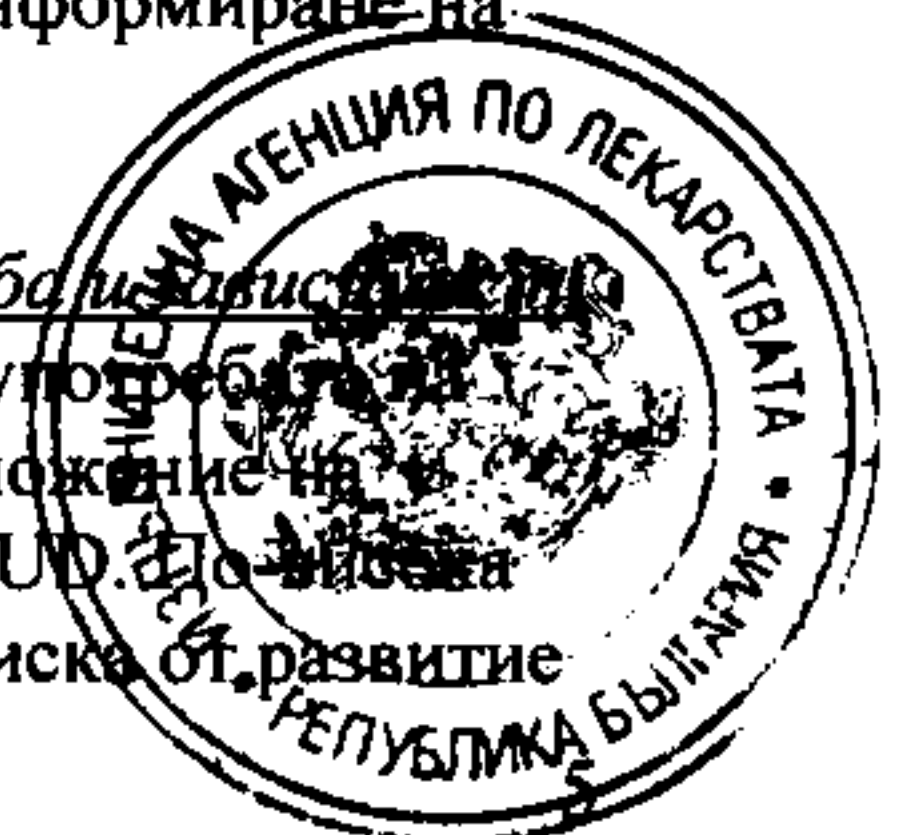
Съпътстващата употреба на Дорета и седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове съпътстващото предписване на тези седативни лекарства трябва да се запази за пациенти, за които не са възможни алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение да се предписва Дорета едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на съпътстващото лечение трябва да бъде възможно най-кратка.

Поради увеличения риск от метаболитна ацидоза с голяма анионна разлика (HAGMA) се препоръчва повишено внимание при съпътстващо приложение на флуфлоксацилин и парацетамол, особено при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, сепсис, недोхранване и други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), както и при тези, които използват максималната дневна доза парацетамол. Препоръчва се стриктно проследяване, включително измерване на 5-оксопролин в урината.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седирание. В тази връзка се препоръчва внимателно информиране на пациентите и техните близки тези симптоми (вж. точка 4.5).

Толеранс и разстройства, дължащи се на употребата на опиоиди (злоупотреба със зависимост)

Толеранс, физическа и психическа зависимост и разстройства, дължащи се на употребата на опиоиди (Opioid Use Disorder, OUD) могат да се развият при многократно приложение на опиоиди като Дорета. Многократната употреба на Дорета може да доведе до OUD. По-висока доза и по-голяма продължителност на опиоидната терапия може да увеличат риска от развитие



на OUD. Злоупотребата или умишлената неправилна употреба на Дорета може да доведе до предозиране и/или смърт. Рискът от развитие на OUD се увеличава при пациенти с лична или фамилна анамнеза (родители или братя/сестри) за разстройства, дължащи се на употребата на психоактивни вещества (включително разстройства, дължащи се на употребата на алкохол), при настоящи пушачи или при пациенти с лична анамнеза за други психични разстройства (напр. голяма депресия, тревожност и разстройства на личността).

Преди започване на лечение с Дорета и по време на лечението с пациента трябва да бъдат обсъдени целите на лечението и схема за преустановяване (вж. точка 4.2). Преди и по време на лечението пациентът трябва също така да бъде информиран за рисковете и признаците на OUD. Пациентите трябва да бъде посъветвани да се свържат със своя лекар при поява на такива признаци.

Пациентите ще се нуждаят от проследяване за признаци на поведение, свързано с насочено търсене на лекарството (напр. търсене на лекаря за по-ранно изписване на лекарството). Това включва преглед на съпътстващите опиоиди и психоактивни лекарства (като бензодиазепини). За пациенти с признаци и симптоми на OUD трябва да се обмисли консултация със специалист по зависимости.

Дорета трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с черепна травма, с конвулсивни нарушения, с нарушение на жлъчните пътища, в състояние на шок, с нарушение на съзнанието по неясни причини, с проблеми, засягащи центъра на дишане или дихателната функция, с повишено вътречерепно налягане.

При някои пациенти предозирането с парацетамол може да доведе до чернодробна токсичност.

В терапевтични дози и при краткосрочно лечение може да настъпят симптоми на отнемането, подобни на тези при спирането на опиати (вж. точка 4.8). Симптомите на отнемането могат да бъдат избегнати чрез постепенно намаляване на дозата в периода на преустановяване на приема, особено след продължително лечение. Рядко са докладвани случаи на зависимост и злоупотреба (вж. точка 4.8).

В едно проучване, при приложението на трамадол по време на обща анестезия с енфлуран и азотен оксид е съобщавано за усилване на интра-оперативното възвръщане. До получаването на допълнителна информация, приложението на трамадол по време на анестезия трябва да бъде избягвано.

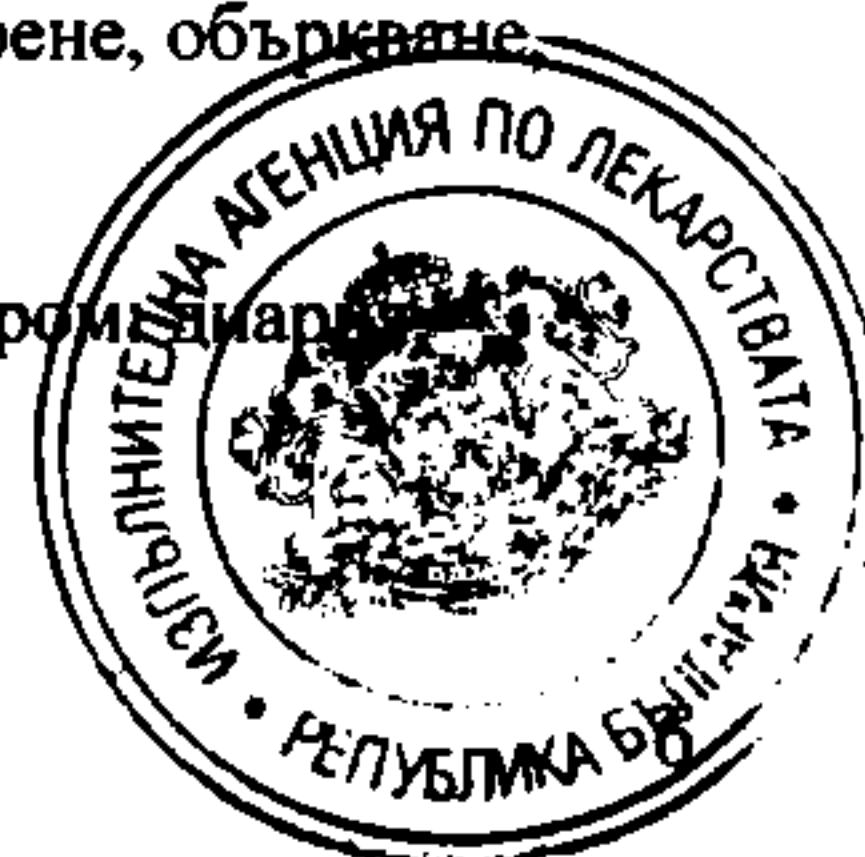
Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващата употреба е противопоказана при:

- ***Не-селективни MAO-инхибитори:***
Риск от серотонинов синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.
- ***Селективни А-MAO-инхибитори:***
Екстраполяция от неселективни MAO-инхибитори.
Риск от серотонинов синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.
- ***Селективни-В MAO-инхибитори:***
симптоми на централно възбуждане, напомнящи на серотонинов синдром, диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.



В случай на скорошно лечение с МАО-инхибитори, трябва да има интервал от две седмици преди началото на лечението с трамадол.

Съпътстваща употреба не се препоръчва:

- **Алкохол:**
Алкохолът повишава седативния ефект на опиоидни аналгетици, ефектът върху концентрацията може да направи шофирането на превозни средства и използването на машини опасно. Избягвайте приема на алкохолни напитки, както и на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.
- **Карбамазепин и други ензимни индуктори:**
Риск от понижаване на ефективността и по-кратко действие, поради намаляване на плазмената концентрация на трамадол.
- **Опиоидни агонисти-антагонисти (бупренорфин, налбуфин, пентазозин)**
Понижава аналгетичния ефект чрез конкурентен блокиращ ефект върху рецепторите с риск от синдром на отнемане.

Съпътстваща употреба, която трябва да бъде взета под внимание

- Трамадол може да индуцира конвулсии и да повиши потенциала на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонин норепринефин (SNRIs), трициклични антидепресанти, антипсихотици и понижаващи гърчовия праг лекарствени продукти (напр. бупропион, миртазапин, тетраhydroканобинол) да предизвикват конвулсии.
- Съпътстващата терапевтична употреба на трамадол и серотонинергични лекарствени продукти, като селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното поемане на серотонина и норепринефина (SNRI), инхибитори на моноаминооксидаза (вж. точка 4.3), трициклични антидепресанти и миртазапин, могат да предизвикат серотонинов синдром — потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точки 4.4 и 4.8).
- **Други опиоидни деривати** (включително антитусивни лекарствени продукти и заместителна терапия). Повишен риск от респираторна депресия, които могат да бъдат фатални в случаите на предозиране.
- **Други депресанти на централната нервна система**, като други опиоидни деривати (включително антитусивни лекарства и заместителна терапия), други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невролептици, централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти, талидомид и баклофен. Тези лекарствени продукти могат да предизвикат повишаване на централната депресия. Повлияването на концентрацията може да направи шофирането на превозни средства и използването на машини опасно.
- Съпътстващото приложение на Дорета с габапентиноиди (габапентин и прегабалин) може да доведе до респираторна депресия, хипотония, дълбока седация, кома или да има летален изход.
- **Седативни лекарствени продукти като бензодиазепини или сродни вещества:**
Съпътстващата употреба на опиоиди със седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивни ефекти върху централната нервна система. Дозата и продължителността на терапията при съпътстваща употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).
- Подходящо от медицинска гледна точка е да се извършва периодична оценка на протромбиновото време при съпътстваща употреба на Дорета с подобни на варфарин съединения поради съобщения за повишен INR.
- При ограничен брой проучвания пре- или постоперативното приложение на антиеметичния 5-HT₃ антагонист *ондансетрон* увеличава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.
- Необходимо е повишено внимание при съпътстваща употреба на флуоксацил, парацетамол, тъй като едновременният прием се свързва с метаболитна ацидоза и анионна разлика, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Тъй като Дорета е фиксирана комбинация от активни вещества, включваща трамадол, той не трябва да се прилага по време на бременност.

Данни относно парацетамол:

Проучванията при животни са недостатъчни, за да се направи заключение относно репродуктивната токсичност. Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни.

Данни относно трамадол:

Няма достатъчно данни за оценка на безопасността на трамадол при бременни жени. Трамадол, приложен преди или по време на раждането, не оказва влияние върху контрактилитета на матката. При новородени може да предизвика промени в дихателната честота, които обикновено не са клинично значими. Продължителната употреба по време на бременност може да доведе до симптоми на отнемане при новородените след раждането като последица от привикването.

Кърмене

Тъй като Дорета е фиксирана комбинация от активни вещества, включваща трамадол, той не трябва да се прилага по време на лактация или алтернативно, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Дорета. Прекратяване на кърменето като цяло не се налага след прием на еднократна доза Дорета.

Данни относно парацетамол:

Парацетамол се отделя в кърмата, но не и в клинично значими количества.

Данни относно трамадол:

Приблизително 0,1% от дозата трамадол, приета от майката, се отделя в кърмата. В непосредствения последродов период при приемана дневна перорална доза от майката до 400 mg, това съответства на средното количество трамадол, което може да бъде погълнато от кърмачето при кърмене, което е около 3% от дозата, адаптирана спрямо теглото на майката. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. След прием на една доза трамадол, не е необходимо прекратяване на кърменето.

Фертилитет

Повечето маркетингови проучвания не показват трамадол да има ефект върху фертилитета. Проучвания върху животни не показват трамадол да има ефект върху фертилитета. Няма проведено проучване върху ефекта на комбинацията трамадол/парацетамол върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Трамадол може да причини появата на сънливост или замаяност, които да се усилят от приема на алкохол или депресанти на ЦНС. Ако бъде засегнат, пациентът не трябва да шофира или работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции по време на клинични проучвания проведени с комбинацията с парацетамол/трамадол са гадене, замаяност и сънливост, наблюдавани при повече от 10% от пациентите.



Честотата е класифицирана в следните групи:

- много чести ($\geq 1 / 10$)
- чести ($\geq 1 / 100$ до $<1 / 10$)
- нечести ($\geq 1 / 1\,000$ до $<1 / 100$)
- редки ($\geq 1 / 10\,000$ до $<1 / 1\,000$)
- много редки ($<1 / 10\,000$)
- с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честота на нежеланите лекарствени реакции, изброени по отделните органи и системи:

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Метаболитни и хранителни нарушения						хипогликемия
Психични нарушения		състояние на обърканост, промени в настроението (раздразнителност, нервност, еуфорично настроение), нарушения на съня	депресия, халюцинации, кошмарни сънища	делириум, лекарствена зависимост	злоупотреба ¹	
Нарушения на нервната система	замаяност, сънливост	главоболие, треперене	неволни съкращения на мускулите, парестезия, амнезия	атаксия, конвулсии, синкоп, нарушения на речта		
Нарушения на окото				замъглено зрение, миоза, мидриаза		
Нарушения на ухото и лабиринта			тинитус			
Сърдечни нарушения			палпитация, тахикардия, аритмия			
Съдови нарушения			хипертония, горещи вълни			
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			диспнея			
Стомашно-чревни нарушения	гадене	повръщане, констипация, сухота в устата, диария,	дисфагия, мелена			



		коремни болки, диспепсия, флатуленция				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроза, сърбеж	кожни реакции (напр. обрив, уртикария)			
Нарушения на бъбреци и пикочни пътища			албинурия уринарни нарушения (дисурия и ретенция на урината)			
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение			втрисане, гръдна болка			
Изледвания			повишаване на трансаминазите			

¹ Докладвани в пост-маркетингови проучвания.

Лекарствена зависимост

Многократната употреба на Дорета може да доведе до лекарствена зависимост, дори при терапевтични дози. Рискът от лекарствена зависимост може да варира в зависимост от индивидуалните рискови фактори на пациента, дозата и продължителността на опиоидната терапия (вж. точка 4.4).

Въпреки, че не са наблюдавани по време на клинични проучвания, не може да бъде изключена появата на представените по-долу нежелани реакции, за които е известно, че са свързани с приема на трамадол или парацетамол:

Трамадол

- Ортостатична хипотония, брадикардия, колапс (трамадол).
- При пост-маркетинговото проследяване на трамадол са наблюдавани редки случаи на промяна на ефекта на варфарин, включително повишение на протромбиновото време.
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): алергични реакции с дихателни симптоми (напр. диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилаксия.
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): промени на апетита, двигателна слабост и потискане на дишането.
- Психически нежелани реакции могат да се появят след прилагане на трамадол, като варират индивидуално по интензитет и характер (в зависимост от личността и продължителността на прием на лекарството). Те включват промени в настроението (обикновено еуфорично настроение, понякога дисфория), промени в активността (обикновено потискане, понякога увеличение) и промени в познавателния и сетивен капацитет (напр. нарушения на поведението и възприятията).
- Съобщавани са и случаи на влошаване на астма, въпреки че причинно-следствената връзка не е установена.
- Нарушения на нервната система: с неизвестна честота: серотонинов синдром.
- Възможна е появата на симптоми на синдром на лекарствено отнемане, особено при опиятната зависимост като: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперемезис, тремор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми, наблюдавани много рядко при



рязкото спиране на трамадол хидрохлорид са: пристъпи на паника, силна тревожност, халюцинации, парестезии, тинитус и необичайни симптоми от страна на ЦНС.

- Респираторни, торакални и медиастинални нарушения: с неизвестна честота: хълцане.

Парацетамол

- Нежеланите реакции на парацетамол са редки, но може да се появи свръхчувствителност, включително кожен обрив. Съобщавани са случаи на кръвна дискразия, включително тромбоцитопения и агранулоцитоза, но не винаги е установена причинно-следствена връзка с парацетамол.
- Съществуват и няколко съобщения, които предполагат, че парацетамол може да доведе до хипопротромбинемия, при прием с варфарин-подобни съединения. В други проучвания протромбиновото време не е било променено.
- Много редки случаи на сериозни кожни обриви са докладвани.
- Нарушения на метаболизма и храненето: съобщавани са случаи на пироглутаминова ацидоза (PGA) с неизвестна честота, когато парацетамол се използва самостоятелно или при съпътстващо лечение с флуклоксацилин, особено при пациенти с рискови фактори и при продължително лечение (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Дорета е фиксирана комбинация от активни вещества. В случай на предозиране, симптомите може да включват признаци и симптоми на интоксикация с трамадол или парацетамол, както и с двете активни съставки.

Симптоми на предозиране с трамадол

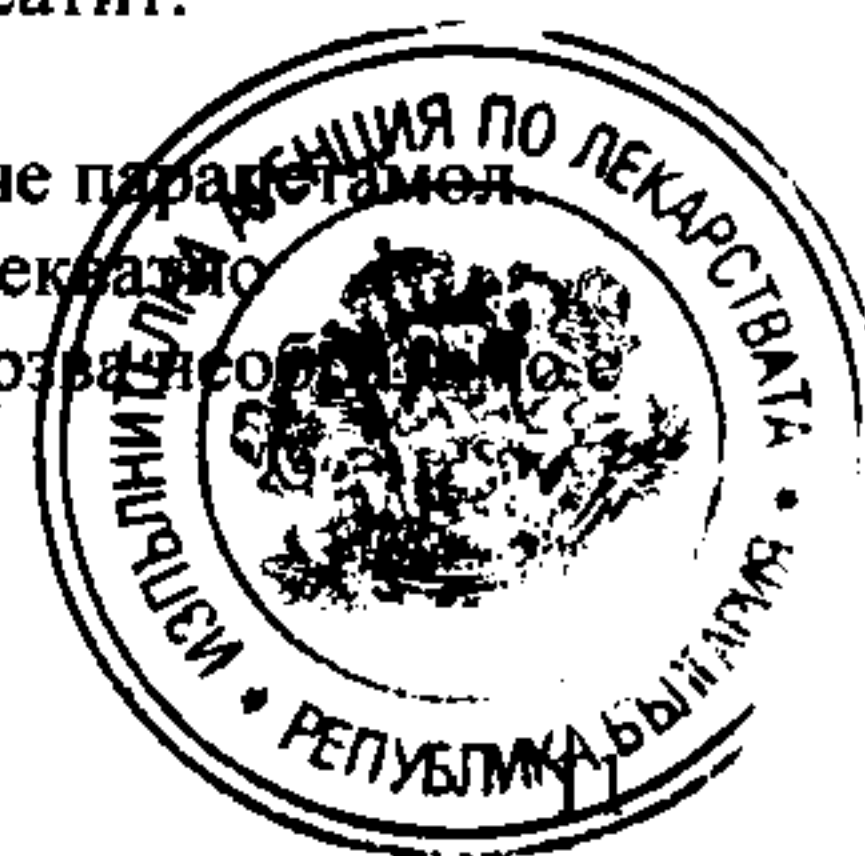
По принцип, при интоксикация с трамадол се очакват симптоми, подобни на тези при другите централно-действащи аналгетици (опиати). Това включва по-специално миоза, повръщане, сърдечно-съдов колапс, нарушения на съзнанието до кома, гърчове и потискане на дишането до дихателен арест. Съобщава се и за серотонинов синдром.

Симптоми на предозиране с парацетамол

Предозирането е от особено значение при малките деца. Симптомите на предозиране на парацетамол през първите 24 часа са бледост, гадене, повръщане, анорексия и болки в корема. Чернодробно увреждане може да бъде установено 12 до 48 часа след приема. Възможна е появата на нарушения в глюкозния метаболизъм и метаболитна ацидоза. При тежко отравяне, чернодробната недостатъчност може да прогресира до енцефалопатия, кома и смърт. Може да е налице остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза, дори при липсата на тежко чернодробно увреждане. Съобщавани са случаи на сърдечна аритмия и панкреатит.

Чернодробно увреждане е възможно при възрастни, приели 7,5-10 g или повече парацетамол. Смята се, че прекомерното количество на токсичен метаболит (обикновено адекватно детоксициран от глутатион при прием на нормални дози парацетамол), се свързва с остра чернодробната тъкан.

Спешно лечение:



- Незабавно настаняване в специализирано отделение.
- Поддържане на дихателната и циркулаторна функция.
- Преди започване на лечението е необходимо възможно най-бързото вземане на кръвна проба за установяване на плазмените концентрации на парацетамол и трамадол, както и за провеждането на чернодробни изследвания.
- Необходимо е провеждането на чернодробни изследвания в началото (при предозирането) и по-късно на всеки 24 часа. Обикновено се наблюдава повишаване на чернодробните ензими (ASAT, ALAT), които се нормализират след една или две седмици.
- Необходимо е изпразване на стомаха, чрез предизвикване на повръщане (когато пациентът е в съзнание) или стомашна промивка.
- Необходимо е предприемането на поддържащи мерки за поддържане проходимостта на дихателните пътища, както и поддържане на сърдечносъдовата функция; като за обратното развитие на респираторната депресия е необходимо прилагането на налоксон; припадъците (гърчовете) може да бъдат овладяни с диазепам.
- Трамадол се елиминира минимално от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Ето защо, лечението на острата интоксикация с Дорета само с хемодиализа или хемофилтрация е неподходящо.

Необходимо е незабавно лечение на предозирането с парацетамол. Независимо от липсата на значими ранни симптоми, пациентите трябва да бъдат незабавно настанени в болница за провеждането на спешно медицинско лечение, като всеки възрастен или юноша, приел около 7,5 g или повече парацетамол в предходните 4 часа или всяко дете приело ≥ 150 mg/kg парацетамол в предходните 4 часа трябва да бъдат подложени на стомашна промивка. Необходимо е измерване на кръвните концентрации на парацетамол по-късно от 4 часа след предозирането, за оценка на риска от развитието на чернодробно увреждане (посредством номограма при предозирание на парацетамол). Може да е необходимо пероралното приложение на метионин или интравенозното приложение на NAC, които може да имат положителен ефект до 48 часа след предозирането. Приложението на интравенозен NAC е най-ефективно в рамките на 8 часа от предозирането. Въпреки това, NAC трябва да бъде приложен, дори да са изминали повече от 8 часа след предозирането и да продължи по време на целия курс на лечението. Лечението с NAC трябва да започне незабавно в случай на съмнение за масивно предозирание. Необходимо е предприемането на общи поддържащи мерки.

Независимо от съобщеното количество на приетия парацетамол, антидотът на парацетамол, NAC, трябва да се приеме перорално или интравенозно, възможно най-бързо, за предпочитане в рамките на 8 часа от предозирането.

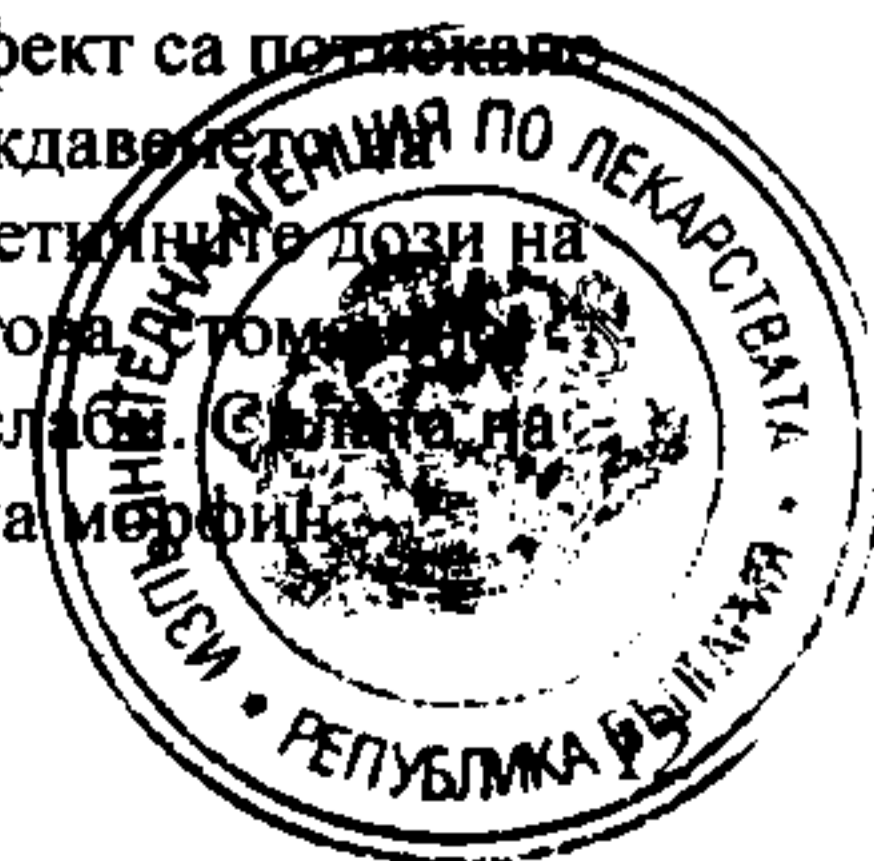
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици, опиати в комбинация с неопиоидни аналгетици, трамадол и парацетамол, АТС код: N02AJ13.

Аналгетици

Трамадол е опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система. Трамадол е чист неселективен агонист на μ , δ , и κ опиоидните рецептори, с по-висок афинитет към μ рецепторите. Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискането на невроналното обратно захващане на норадреналин и повишаване освобождаването на серотонин. Трамадол има и антитусивен ефект. За разлика от морфин, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ ефект върху дишането. Освен това, стомашният и чревният мотилитет не се променя. Сърдечносъдовите ефекти като цяло са слаби. Силата на действие на трамадол е определена като една-десета до една-шеста от тази на морфин.



Точният механизъм на аналгетичните свойства на парацетамол не е известен и може да включва централни и периферни ефекти.

Дорета е поставен на II позиция в стълбата на аналгетиците на СЗО и трябва да бъде прилаган съответно от лекар.

5.2 Фармакокинетични свойства

Трамадол се прилага в рацемична форма, като [-] и [+] форми на трамадол и неговият метаболит М1 са установими в кръвта. Въпреки, че трамадол се абсорбира бързо след приложение, неговата абсорбция е по-бавна (и неговия полуживот е по-дълъг) от тази на парацетамол.

След еднократно перорално приложение на таблетка трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg), пикови плазмени концентрации от 64,3/55,5 ng/ml [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 4.2 µg/ml (парацетамол) се достигат след съответно 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол). Средният елиминационен полуживот $t_{1/2}$ е съответно 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол).

По време на фармакокинетичните проучвания при здрави доброволци след еднократното или многократно перорално приложение на комбинация с фиксирани дози трамадол/парацетамол, не са наблюдавани клинично значими промени в кинетичните параметри на всяко от активните вещества, в сравнение с параметрите при самостоятелното приложение на отделните активни вещества.

Абсорбция:

Рацемичният трамадол се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност при еднократна доза от 100 mg е около 75%. След повторно приложение, бионаличността се повишава и достига около 90%.

След приложението на трамадол/парацетамол пероралната абсорбция на парацетамол е бърза и почти пълна и се осъществява в тънките черва. Пикови плазмени концентрации на парацетамол се достигат за един час и не се променят от едновременното приложение на трамадол.

Пероралното приложение на трамадол/парацетамол с храна не е свързано със значителен ефект върху пиковата плазмена концентрация или степента на абсорбция както на трамадол, така и на парацетамол, поради което Дорета може да се приема независимо от режима на хранене.

Разпределение:

Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

Парацетамол има широко разпределение в повечето от тъканите на организма, с изключение на мастната. Неговият привиден обем на разпределение е около 0,9 l/kg. Относително малка част (~20%) от парацетамол се свързва с плазмените протеини.

Метаболизъм:

Трамадол се матаболизира екстензивно след перорално приложение. Около 30% от дозата се екскретира с урината в непроменен вид, като 60% от дозата се екскретира под формата на метаболити.

Трамадол се метаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима С_{YP3A}) до метаболита М1 и чрез N-деметиране (катализирано от С_{YP3A}) до метаболита М2. Метаболитът М1 се метаболизира чрез N-деметиране и конюгиране с глюкуроновата киселина. Плазменият елиминационен полуживот на М1 е 7 часа. Метаболитът М1 има аналгетични свойства и е по-мошен от изходното лекарство. Плазмените концентрации на М1 са следем пъти



по-ниски от тези на трамадол, като приноса към клиничния ефект обикновено не се променя при многократно приложение.

Парацетамол се метаболизира предимно в черния дроб посредством два основни чернодробни пътя: глюкорониране и сулфониране. Последният, може бързо да се насити при дози над терапевтичните. Малка фракция (по-малко от 4%) се метаболизира посредством цитохром P450 до неактивен междинен метаболит (N-ацетил бензохинонимин), който при нормално приложение бързо се детоксифицира чрез понижаване на глутатиона и се екскретира в урината след конюгиране с цистеин и меркаптурова киселина. Въпреки това, при масивно предозиране, количеството на този метаболит се повишава.

Елиминиране:

Трамадол и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците.

Полуживотът на парацетамол е около 2 до 3 часа при възрастни. Той е по-кратък при деца и леко удължен при новородени и пациенти с цироза. Парацетамол се елиминира основно чрез дозо-зависимо образуване на глюко- и сулфо-конюгирани производни. По-малко от 9% парацетамол се екскретира непроменен в урината. При бъбречна недостатъчност, полуживотът на двете съставки е удължен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани предклинични проучвания с фиксираната комбинация (*трамадол и парацетамол*) за оценка на канцерогенните или мутагенни ефекти, както и на ефектите върху фертилитета.

Не е наблюдаван тератогенен ефект, който може да бъде отнесен към лекарството върху потомството на плъхове, третирани перорално с *комбинацията трамадол/парацетамол*.

Доказано е, че *комбинацията трамадол/парацетамол* е ембриотоксична и фетотоксична за плъхове, при дози, токсични за майката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), т.е 8,3 пъти спрямо максималната терапевтична доза при човека. При тази доза не е наблюдаван тератогенен ефект. Токсичността върху ембриона и плода води до понижаване на теглото на плода и учестване на случаите с появата на допълнителни ребра. По-ниските дози, водещи до по-лека токсичност за майката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол) нямат токсични ефекти върху ембриона и плода.

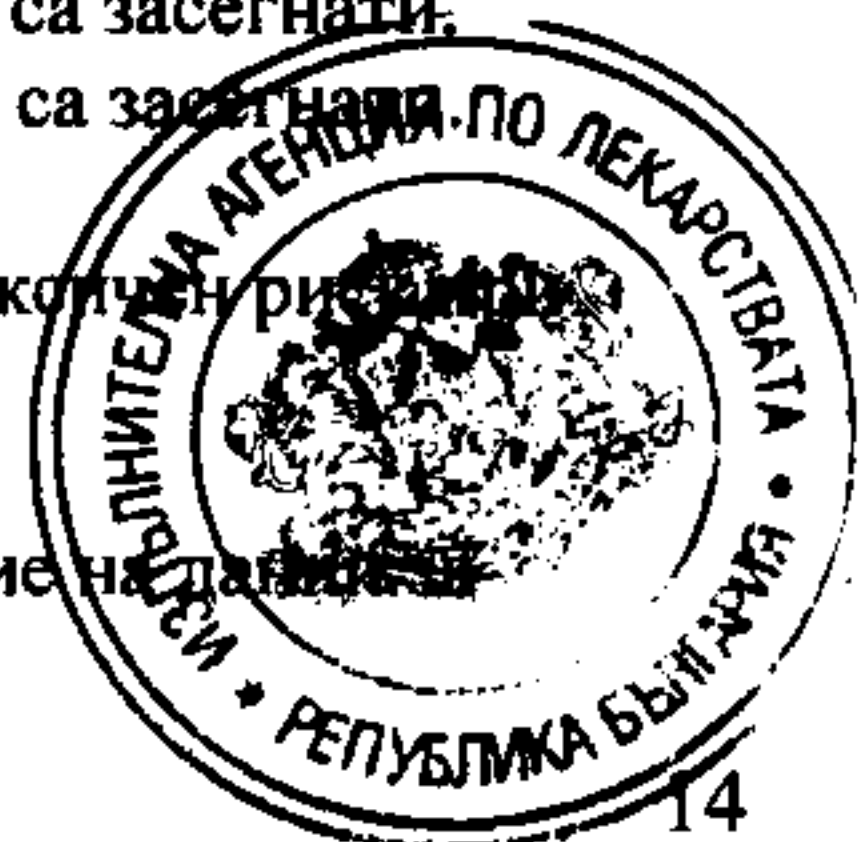
Резултатите от стандартните тестове за мутагенност не са показали потенциален генотоксичен риск на *трамадол* при човека.

Резултатите от канцерогенните тестове не предполагат потенциален риск на *трамадол* при човека.

Проучванията при животни с много високи дози *трамадол* показват наличието на ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност, свързани с токсичността върху майката. Фертилитета и развитието на потомството не са засегнати. *Трамадол* преминава през плацентата. Мъжкият и женският фертилитет не са засегнати.

Екстензивните проучвания не показват наличие на данни за значим генотоксичен риск на *парацетамол*, в терапевтични (т.е нетоксични) дози.

Продължителните проучвания при плъхове и мишки не са показали наличие на данни за значими туморогенни ефекти при не-хепатотоксични дози *парацетамол*.



Проучванията при животни и значителният опит при човека не са показали данни за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Микрокристална целулоза (Е460)

Магнезиев стеарат (Е470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (Е464)

Титанов диоксид (Е171)

Макрогол 400

Жълт железен оксид (Е172)

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер (PVC/PVDC бяло фолио, алуминиево фолио): 2 филмирани таблетки (блистери с 2 таблетки) или 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 100 филмирани таблетки (блистери с 10 таблетки), в кутия.

Защитен от деца блистер (PVC/PVDC бяло фолио, хартия/алуминиево фолио): 2 филмирани таблетки (блистери с 2 таблетки) или 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 100 филмирани таблетки (блистери с 10 таблетки), в кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20120441

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 17.09.2012

Дата на последно подновяване: 02.09.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05 Октомври 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

