REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine clorhidrat de tramadol 75 mg, echivalent cu tramadol 65,88 mg şi paracetamol 650 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate filmate cu două straturi, ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă pe una dintre fețe, și galben pal pe cealaltă față, cu pete închise la culoare, cu lungime de 20 mm și lățime de aproximativ 11 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Doreta EP comprimate este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

Utilizarea Doreta EP trebuie limitată numai la pacienţii la care se consideră că este necesară administrarea combinaţiei de tramadol şi paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă (vezi, de asemenea, pct. 5.1) și care ar beneficia în urma utilizării unei formulări cu eliberare prelungită conform opiniei clinice a medicului curant.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)
Utilizarea Doreta EP trebuie limitată numai la pacienţii la care se consideră că este necesară administrarea combinaţiei de tramadol şi paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă. Mai mult decât atât, Doreta EP trebuie folosită numai la pacienții care, conform opiniei clinice a medicului curant, ar beneficia în urma utilizării unei formulări cu eliberare prelungită.

Doza trebuie ajustată în funcție de intensitatea durerii şi de sensibilitatea individuală a pacientului. În general, pentru analgezie se recomandă administrarea celei mai mici doze eficace.

Se recomandă o doză iniţială de unul până la două comprimate de Doreta EP (echivalente cu clorhidrat de tramadol 75 mg sau 150 mg și paracetamol 650 mg sau 1300 mg). La nevoie, se pot administra doze suplimentare, fără depăşirea dozei zilnice totale de 4 comprimate (echivalentă cu 300 mg clorhidrat de tramadol şi 2 600 mg paracetamol).

Intervalul dintre administrările dozelor nu trebuie să fie mai mic de 12 ore.

Doreta EP nu trebuie administrat sub niciun motiv pentru o perioadă mai lungă decât cea strict necesară (vezi şi pct. 4.4). Dacă natura şi severitatea bolii necesită administrare repetată sau un tratament de lungă durată cu Doreta EP, trebuie asigurată o monitorizare atentă şi regulată (dacă este posibil, cu intervale de timp libere între tratamente), pentru evaluarea necesităţii continuării tratamentului.

Doreta EP trebuie prescris pacienților într-o mărime de ambalaj adecvată, luând în considerare nevoile individuale ale pacientului, natura afecțiunii tratate și potențialul de abuz.

Copii şi adolescenţi
Eficacitatea şi siguranţa utilizării Doreta EP la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită. Prin urmare, tratamentul nu este recomandat la această grupă de pacienţi.

Vârstnici
În general, la pacienţii cu vârsta de până la 75 de ani, fără manifestări clinice de insuficienţă hepatică sau renală, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienţii cu vârsta de peste 75 de ani, timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare poate fi crescut . De aceea, dacă este necesar, intervalul dintre administrările dozelor poate fi mărit, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală, eliminarea tramadolului este întârziată. La aceşti pacienţi trebuie luată în considerare creşterea intervalului dintre administrările dozelor, în funcţie de particularităţile individuale.

Insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, eliminarea tramadolului este întârziată. La aceşti pacienţi trebuie luată în considerare creşterea intervalului dintre administrările dozelor, în funcţie de particularităţile individuale (vezi pct. 4.4). Din cauza prezenţei paracetamolului, Doreta EP este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare
Administrare orală.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Intoxicaţie acută cu alcool , medicamente hipnotice, analgezice cu acţiune centrală, opioide sau medicamente psihotrope.
- Doreta EP nu trebuie administrat la pacienții care primesc inhibitori ai monoaminoxidazei sau în termen de două săptămâni de la întreruperea tratamentului cu aceştia (vezi pct. 4.5).
- Insuficienţă hepatică severă.
- Epilepsie necontrolată prin tratament (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Atenţionări
Doza maximă zilnică de 4 comprimate Doreta EP nu trebuie depăşită la adulţi şi adolescenţi cu vârsta

de 12 ani şi peste.

Pentru a evita supradozajul accidental, pacienţii trebuie sfătuiţi să nu depăşească doza recomandată şi să nu utilizeze concomitent orice alte medicamente care conţin paracetamol (inclusiv cele eliberate fără prescripţie medicală) sau clorhidrat de tramadol, fără supraveghere medicală.

În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca toxicitate hepatică la unii pacienți, ceea ce poate duce la insuficiență hepatică sau la deces.

Experiența clinică din supradozajul cu formulări cu eliberare imediată indică faptul că primele semne clinice ale afectării hepatice apar, de obicei, după 24 până la 48 de ore și culminează, de obicei, după 4 până la 6 zile. Chiar și pacienții fără simptome sau semne de supradozaj pot avea nevoie de monitorizare și tratament prelungit din cauza riscului de afectare hepatică întârziată.

Deoarece Doreta EP este un medicament cu eliberare prelungită, în caz de supradozaj absorbția va fi întârziată. Concentrația plasmatică maximă poate fi obținută mai târziu, pot apărea vârfuri multiple, și concentrațiile crescute, în special după doze mari, pot persista timp de câteva zile.

Prin urmare, protocoalele obișnuite de recoltare de probe și regimurile de tratament utilizate în tratamentul supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată nu sunt adecvate.
Antidotul trebuie administrat cât mai curând posibil și trebuie administrat după cum este recomandat de către serviciul de urgență, care trebuie contactat pentru recomandări (vezi pct. 4.9).

Doreta EP nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min).
La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă Doreta EP este contraindicat (vezi pct. 4.3). Riscurile supradozajului cu paracetamol sunt mai mari la pacienţii cu boală hepatică alcoolică non-cirotică. La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie luată în considerare prelungirea intervalului dintre administrările dozelor.

Doreta EP nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă respiratorie severă.

Tramadol nu trebuie utilizat ca medicament de substituţie la pacienţii dependenţi de opioide. Cu toate că este un agonist al opioidelor, tramadolul nu poate suprima simptomele de abstinenţă ale morfinei.

La pacienţii cărora li se administrează tramadol, susceptibili pentru apariţia convulsiilor sau care utilizează alte medicamente care scad pragul convulsivant, în special inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepresive triciclice, antipsihotice, analgezice cu acţiune centrală sau anestezice locale, au fost raportate convulsii. Pacienţii cu epilepsie controlată prin tratament sau pacienţii susceptibili pentru apariţia convulsiilor trebuie trataţi cu Doreta EP numai dacă este absolut necesar. Au fost raportate convulsii la pacienţii care utilizează tramadol la dozele recomandate. Riscul poate creşte dacă dozele de tramadol depăşesc limita superioară a dozei recomandate.

Nu este recomandată administrarea concomitentă de opioide agoniste/antagoniste (nalbufină, buprenorfină, pentazocină) (vezi pct. 4.5).

Tulburări respiratorii în timpul somnului
Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASCn) și hipoxemie nocturnă. Utilizarea de opioide crește riscul de ASCn într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASCn se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Insuficiență suprarenală
Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele de insuficiență suprarenală acută

sau cronică pot include, de exemplu, durere abdominală severă, greață și vărsături, hipotensiune arterială, fatigabilitate extremă, scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate.

Sindrom serotoninergic
Sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în asociere cu alți agenți serotoninergici sau tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).
Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.
Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului psihic, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.
Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei, la o îmbunătățire rapidă.

Precauţii pentru utilizare
Administrarea concomitentă de Doreta EP și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, utilizarea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie indicată numai pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Doreta EP concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilin din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte cauze de deficit de glutation (de exemplu alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată. Indicaţia clinică pentru tratament analgezic trebuie reevaluată regulat (vezi pct. 4.2). La pacienţii cu dependenţă de opiacee şi la pacienţii cu istoric de abuz medicamentos sau dependenţă de medicamente, tratamentul trebuie institutit pentru o perioadă scurtă de timp, sub monitorizare medicală atentă.

Doreta EP trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu traumatisme craniene, la pacienţii predispuşi la tulburări convulsive, tulburări ale tractului biliar, în stare de şoc, în caz de alterare a stării de conştienţă de cauză necunoscută, la cei cu probleme care afectează centrul respirator sau funcţia respiratorie sau în caz de tensiune intracraniană crescută.

Pot apărea simptome de abstinenţă, similare celor care apar la întreruperea opiaceelor, chiar şi la doze terapeutice, în caz de tratament de scurtă durată (vezi pct. 4.8). Când pacientul nu mai necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandată scăderea treptată a dozei pentru a se preveni simptomele de sevraj.

Într-un studiu, la utilizarea tramadolului în timpul anesteziei generale cu enfluran şi protoxid de azot, s-a raportat creşterea cazurilor de reapariţie a evenimentelor intra-operatorii. Până la obţinerea de informaţii suplimentare, trebuie evitată utilizarea tramadolului în timpul anesteziei uşoare.

Metabolizarea prin CYP2D6
Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat.

Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există risc de apariție a reacțiilor adverse, determinate de toxicitatea indusă de opioide, chiar și la dozele recomandate.
Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană/etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4 % - 6,5 %
Asiatică	1,2 % - 2 %
Caucaziană	3,6 % - 6,5 %
Greacă	6,0 %
Ungară	1,9 %
Nord-europeană	1 % - 2 %

Utilizarea post-operatorie la copii
În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

Copii cu funcția respiratorie compromisă
Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide.

Sodiu
Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică poate fi considerat "fără sodiu".

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Este contraindicată utilizarea concomitentă cu:
- *Inhibitori de MAO neselectivi*
  Risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.
- *Inhibitori de MAO selectivi tip A*
  Prin extrapolarea utilizării inhibitorilor de MAO neselectivi, risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.
- *Inhibitori de MAO selectivi tip B*
  Simptome de excitaţie centrală, evocatoare ale unui sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.

În caz de tratament recent cu inhibitori de MAO, iniţierea tratamentului cu tramadol trebuie întârziată cu două săptămâni.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu:
- *Alcool*

Alcoolul creşte efectul sedativ al analgezicelor opioide. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor. Se recomandă evitarea ingestiei de băuturi alcoolice şi a medicamentelor care conţin alcool.

- *Carbamazepină şi alţi inductori enzimatici*
  Risc de reducere a eficacităţii şi a duratei, din cauza scăderii concentraţiilor plasmatice ale tramadolului.
- *Opioide agoniste/antagoniste (buprenorfină, nalbufină, pentazocină)*
  Scăderea efectului analgezic prin efectul de blocare competitivă a receptorilor, cu risc de apariție a sindromului de întrerupere.

Utilizare concomitentă care trebuie luată în considerare

- Tramadolul poate determina convulsii şi creşte potenţialul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepresivelor triciclice, antipsihoticelor şi al altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropiona, mirtazapina, tetrahidrocanabinolul) de a determina convulsii.
- Utilizarea concomitentă a tramadolului şi a medicamentelor serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN), inhibitorii MAO (vezi pct 4.3), antidepresivele triciclice şi mirtazapina pot determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- *Alţi derivaţi de opioide* (incluzând medicamente antitusive şi tratamente substitutive), *benzodiazepine şi barbiturice*: risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi letală în caz de supradozaj.
- *Alte deprimante ale sistemului nervos central*, cum sunt alţi derivaţi de opioide (incluzând medicamente antitusive şi tratamente substitutive), barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, hipnotice, antidepresive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acţiune centrală, talidomidă şi baclofen. Aceste substanţe active pot determina creşterea deprimării centrale. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor.
- Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant aditiv asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).
- Este necesară precauţie în cazul administrării concomitente a Doreta EP cu *anticoagulante cumarinice (de exemplu, warfarin)*, din cauza raportărilor de creştere a INR, la unii pacienţi, cu sângerări majore şi echimoze.
- Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- sau post-operatorie de *ondansetron,* un antiemetic antagonist 5-HT3, a determinat creşterea necesarului de tramadol la pacienţii cu durere postoperatorie.
- Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilin, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Deoarece Doreta EP este o combinaţie fixă de substanţe active care include tramadol, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Date privind paracetamolul

O cantitate mare de date privind femeile gravide nu indică toxicitate malformativă, nici toxicitate feto/neonatală. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate neconcludente.

Date privind tramadolul

Tramadolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu există date adecvate privind utilizarea sa la femeile gravide. Administrat înaintea sau în timpul naşterii, tramadolul nu afectează contractilitatea

uterină. La nou-născuţi poate induce modificări ale frecvenţei respiratorii care, de obicei, nu prezintă relevanţă clinică. Tratamentul de lungă durată în timpul sarcinii poate duce la simptome de întrerupere la nou-născut după naștere, ca urmare a dependenţei.

Alăptarea
Deoarece Doreta EP este o combinaţie fixă de substanţe active care include tramadol, nu trebuie utilizat mai mult de o dată în timpul alăptării sau, alternativ, trebuie întreruptă alăptarea în timpul tratamentului cu tramadol.

Date privind paracetamolul
Paracetamolul este eliminat în laptele matern în cantităţi clinic nesemnificative. Datele actuale cu privire la paracetamol nu contraindică alăptarea de către femeile care utilizează medicamente care conţin ca ingredient unic paracetamolul.

Date privind tramadolul
Aproximativ 0,1 % din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru o doză zilnică de până la 400 mg administrată mamei pe cale orală, cantitatea medie corespunzătoare de tramadol ingerată de sugarii alăptați la sân este de 3 % din doza ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea în urma unei singure doze de tramadol.

Fertilitatea
Datele obţinute după punerea pe piaţă nu au arătat apariţia vreunui efect al tramadolului asupra fertilităţii.
Studiile la animale nu au arătat apariţia vreunui efect al tramadolului asupra fertilităţii. Nu a fost efectuat niciun studiu asupra fertilităţii cu combinaţia cu doză fixă tramadol şi paracetamol.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Tramadol poate determina somnolenţă sau ameţeli, care pot fi accentuate de utilizarea concomitentă de alcool sau alte deprimante ale SNC. Dacă este afectat, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Frecvențele sunt definite după cum urmează:
- foarte frecvente (≥1/10)
- frecvente (≥1/100 şi <1/10)
- mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100)
- rare (≥1/10 000 şi <1/1 000)
- foarte rare (<1/10 000)
- cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice efectuate cu combinaţia paracetamol/tramadol au fost greaţă, ameţeli şi somnolenţă, observate la mai mult de 10% dintre pacienţi.

Frecvenţa reacţiilor adverse în funcţie de aparate, sisteme şi organe:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puţin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie						hipoglicemie

Tulburări psihice		confuzie, modificări ale dispoziţiei, anxietate, nervozitate, euforie, tulburări ale somnului	depresie, halucinaţii, coşmaruri	delir, dependenţă medicamentoasă	abuz*	
Tulburări ale sistemului nervos	ameţeli, somnolenţă	cefalee, tremor	contracţii musculare involuntare, parestezie, amnezie	ataxie, convulsii, sincopă, tulburări ale vorbirii		sindrom serotoninergic
Tulburări oculare				vedere încețoșată, mioză, midriază,		
Tulburări acustice şi vestibulare			tinitus			
Tulburări cardiace			palpitaţii, tahicardie, aritmie			
Tulburări vasculare			hipertensiune arterială, eritem facial tranzitoriu			
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale			dispnee			sughiț
Tulburări gastro-intestinale	greaţă	vărsături, constipaţie, xerostomie, diaree, durere abdominală, dispepsie, flatulenţă	disfagie, melenă			
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		hiperhidroză, prurit	reacţii alergice cutanate (de exemplu, erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)			
Tulburări renale şi ale căilor urinare			albuminurie, tulburări ale micțiunii (disurie şi retenţie urinară)			
Tulburări generale şi la nivelul locului de			frisoane, dureri toracice			

administrare						
Investigaţii diagnostice			creştere a valorilor plasmatice ale transaminaze lor hepatice			

*Raportat din datele de după punerea pe piaţă.

Cu toate că nu au fost observate în timpul studiilor clinice, nu poate fi exclusă apariţia următoarelor reacţii adverse cunoscute ca având relaţie cu administrarea tramadolului sau paracetamolului:

Tramadol
- Hipotensiune arterială posturală, bradicardie, colaps (tramadol).
- În perioada de după punerea pe piaţă a tramadolului s-au observat, rar, modificări ale efectului warfarinei, inclusiv creşterea timpului de protrombină.
- Cazuri rare(≥1/10 000 și <1/1 000): reacţii alergice cu simptome respiratorii (de exemplu, dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem) şi reacţie anafilactică.
- Cazuri rare(≥1/10 000 și <1/1 000): modificări ale apetitului alimentar, slăbiciune motorie şi deprimare respiratorie.
- După administrarea tramadolului pot apărea reacţii adverse psihice, care pot varia individual din punct de vedere al intensităţii şi caracterului (în funcţie de personalitate şi durata tratamentului). Acestea includ modificări ale afectivităţii (de obicei, disforie ocazională), modificări ale activităţii (de obicei, supresie, ocazional creştere) şi modificări ale capacităţii cognitive şi senzoriale (de exemplu, tulburări de percepţie ale deciziilor comportamentale).
- A fost raportată agravarea astmului bronșic, însă fără să poată fi stabilită o relaţie cauzală.
- Pot apărea simptome de abstinenţă, similar celor din perioada întreruperii opiaceelor, cum sunt: agitaţie, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperchinezie, tremor şi simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost foarte rar observate, în cazul în care administrarea de clorhidrat de tramadol este întreruptă brusc, includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinaţii, parestezie, tinitus şi simptome neobişnuite ale SNC.

Paracetamol
- Reacţiile adverse la paracetamol sunt rare, dar poate apărea hipersensibilitate, incluzând erupţie cutanată tranzitorie. Au existat raportări de discrazii sanguine, incluzând trombocitopenie şi agranulocitoză, dar acestea nu au fost neapărat induse de paracetamol.
- Au existat câteva raportări care sugerează că paracetamolul poate produce hipoprotrombinemie, în cazul în care este administrat concomitent cu substanţe active similare warfarinei. În alte studii, timpul de protrombină nu a fost modificat.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate severe.
- Tulburări de metabolism și nutriție: au fost raportate cazuri de acidoză piroglutamică (PGA) cu frecvență necunoscută, atunci când paracetamolul este utilizat singur sau cu tratament concomitent cu flucloxacilin, în special la pacienții cu factori de risc și tratament prelungit (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Doreta EP este o combinaţie fixă de substanţe active. În caz de supradozaj, simptomele pot include semnele şi simptomele de toxicitate induse de tramadol sau paracetamol, sau de ambele substanţe active.

Simptome ale supradozajului cu tramadol
În principiu, în cazul intoxicaţiei cu tramadol, se aşteaptă apariţia unor simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acţiune centrală (opioide). Acestea includ, în particular, mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări ale conştienţei până la comă, convulsii şi deprimare respiratorie până la stop respirator. A fost raportat și sindromul serotoninergic.

Simptome ale supradozajului cu paracetamol
Supradozajul prezintă o importanţă deosebită în cazul copiilor mici. În primele 24 de ore, simptomele supradozajului cu paracetamol sunt paloare, greaţă, vărsături, anorexie şi durere abdominală. Pot apărea tulburări ale metabolismului glucozei şi acidoză metabolică. În intoxicaţia severă, insuficienţa hepatică poate progresa până la encefalopatie, comă şi deces. Chiar în lipsa leziunilor hepatice severe, se poate dezvolta o insuficienţă renală acută cu necroză tubulară acută. Au fost raportate aritmii cardiace şi pancreatită.

Lezarea hepatică este posibilă la pacienții care au utilizat o doză potențial toxică de peste 6 g (adulți) sau 150 mg/kg (copii). Anumite grupuri de pacienți prezintă un risc crescut de toxicitate determinată de paracetamol, spre exemplu pacienții cu insuficiență hepatică, consumatorii cronici de alcool, pacienții subnutriți sau pacienții aflați în tratament de lungă durată cu medicamente inductoare a CYP450; în aceste cazuri doza hepatotoxică este mai scăzută, aproximativ 100 mg/kg.

Se consideră că acumularea în exces de metaboliţi toxici (în mod obişnuit detoxifiaţi adecvat prin intermediul glutationului la administrarea unor doze uzuale de paracetamol), devine ireversibilă, prin legarea acestora de ţesutul hepatic.

Experiența clinică din supradozajul cu formulări cu eliberare imediată indică faptul că primele semne clinice ale leziunilor hepatice apar de obicei după 24 până la 48 de ore și culminează de obicei după 4 până la 6 zile. Deoarece este un medicament cu eliberare prelungită, în caz de supradozaj cu Doreta EP trebuie luată în considerare posibilitatea de întârziere a apariției și culminării semnelor clinice de deteriorare hepatică.

Tratament de urgenţă
- Transfer imediat într-o unitate specializată.
- Menţinerea funcţiilor respiratorii şi circulatorii.
- Trebuie recoltată o probă de sânge, cât se poate de repede după supradozaj, pentru determinarea concentraţiilor plasmatice de paracetamol şi tramadol şi pentru efectuarea testelor hepatice.
- Efectuarea testelor hepatice la început (după supradozaj) şi repetarea la intervale de 12 până la 24 de ore. De obicei, se constată creşterea valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT), care se normalizează după una sau două săptămâni.
- Golirea conţinutului stomacal prin provocarea vărsăturilor (dacă pacientul este conştient), prin stimulare sau prin lavaj gastric dacă se pretează pe ghidurile de tratament valabile la nivel local.

Tratamentul supradozajului cu paracetamol
Tratamentul imediat este esenţial pentru abordarea terapeutică adecvată a supradozajului cu paracetamol. Cu toată lipsa simptomelor incipiente semnificative, pacienţii trebuie trimişi urgent la spital, pentru instituirea măsurilor medicale.

Deoarece Doreta EP este un medicament cu eliberare prelungită, în caz de supradozaj absorbția va fi întârziată, concentrația plasmatică maximă poate apărea mai târziu, pot apărea vârfuri multiple, și concentrații ridicate, în special după doze mari, pot persista timp de câteva zile.
Prin urmare, protocoalele obișnuite de recoltare de probe și regimurile de tratament utilizate în tratamentul supradozajului cu paracetamol cu eliberare imediată nu sunt adecvate, iar

tratamentul supradozajului trebuie individualizat.

Dacă se confirmă sau se suspectează supradozajul, pacientul trebuie îndrumat imediat către asistență medicală de urgență. Acest lucru este valabil și pentru pacienții fără simptome sau semne de supradozaj, din cauza riscului de deteriorare hepatică întârziată. **Contactați serviciul de urgență (Tel.: 112) pentru recomandări privind tratamentul supradozajului.**

Dacă se indică în ghidurile de tratament valabile la nivel local, trebuie administrat cărbune medicinal. Prima doză trebuie administrată cât mai curând posibil după prezentarea pacientului și o altă doză după 4 - 6 ore de la prima doză.
În toate cazurile cunoscute sau suspectate de supradozaj cu ≥10 g paracetamol (sau ≥ 150 mg paracetamol/kg greutate corporală la copii), sau în cazurile în care nu se cunoaște doza ingerată, tratamentul cu antidot (de obicei N-acetilcisteină (NAC)) trebuie început imediat, indiferent de concentrația serică inițială de paracetamol, deoarece concentrația serică de paracetamol în caz de supradozaj acut cu Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită poate atinge o valoare maximă în termen de până la 24 de ore după ingestie.
Dacă ghidurile locale de tratament al supradozajului prevăd utilizarea NAC la un prag inferior mai mic (de exemplu 6 g), aceste recomandări trebuie urmate.

În cazul ingestiei unei cantități de paracetamol <10 g și se cunoaște intervalul de timp de la momentul ingestiei, trebuie recoltate probe multiple pentru depistarea concentraţiei serice de paracetamol, la intervale adecvate (de exemplu, 4, 6 și 8 ore după ingestie).
În cazul în care concentrațiile serice de paracetamol nu se reduc suficient, trebuie avută în vedere recoltarea de probe suplimentare. Tratamentul cu antidot (de obicei N-acetilcisteină) trebuie inițiat dacă concentrațiile serice de paracetamol depășesc 650 µmol/l la 4 ore, 450 µmol/l la 6 ore, 325 µmol/l la 8 ore sau 160 µmol/l la 12 și 18 ore după ingestie.

În cazul în care nu se cunoaște timpul trecut de la momentul ingestiei sau în cazul în care valoarea concentrației serice de paracetamol nu se poate obține în decurs de 8 ore de la supradozaj, se recomandă inițierea tratamentului cu antidot (de obicei N-acetilcisteină) fără a aștepta detectarea concentrațiilor serice de paracetamol.

În cazul începerii tratamentului cu NAC, acesta trebuie prelungit dincolo de primul ciclu de 21 ore dacă nivelul paracetamolului seric se păstrează peste limita de detecție (sau este mai mare de 10 mg/l) sau dacă valoarea concentraţiei serice de alanil-aminotransferază (ALT) crește peste 100 U/l, și trebuie continuat până când concentrația de paracetamol ajunge sub limita de detecție (sau este 10 mg/l) sau până când valoarea ALT scade sub 100 U/l.

Antidotul trebuie dozat conform recomandărilor serviciului de urgență (Tel.: 112).

Tratamentul supradozajului cu tramadol
Trebuie iniţiate măsuri de suport, cum sunt menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii şi menţinerea funcţiei cardiovasculare. Pentru tratamentul deprimării respiratorii trebuie utilizată naloxona. Convulsiile pot fi controlate cu diazepam. Trebuie luată în considerare caracteristica de eliberare prelungită a Doreta EP (de exemplu pot fi necesare doze repetate). Alte măsuri de susținere ar trebui utilizate, după cum este necesar.

Tramadolul este eliminat în cantităţi minime din ser prin hemodializă sau hemofiltrare. Prin urmare, tratamentul intoxicaţiei acute cu Doreta EP numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este suficient pentru detoxifiere.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte opioide în combinație cu analgezice non-opioide, codul ATC: N02AJ13.

Analgezie
Tramadolul este un analgezic opioid care acţionează la nivelul sistemului nervos central. Tramadolul este un agonist neselectiv pur al receptorilor opioizi μ, δ, şi κ, cu o afinitate mai mare pentru receptorii μ. Alte mecanisme care contribuie la efectul analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale de noradrenalină şi accentuarea eliberării de serotonină. Tramadolul prezintă un efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, un interval larg de doze analgezice al tramadolului nu prezintă efect deprimant respirator. Similar, motilitatea gastro-intestinală nu este modificată. Efectele cardiovasculare sunt, în general, uşoare. Potenţa tramadolului este considerată a fi de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

Mecanism de acţiune
Mecanismul exact al proprietăţilor analgezice ale paracetamolului nu este cunoscut şi poate implica efecte centrale şi periferice.

Doreta EP este poziţionat ca un analgezic de nivelul II pe scala durerii OMS şi trebuie utilizat în consecinţă de către medic.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Tramadolul este administrat într-o formă racemică şi formele [-] şi [+] ale tramadolului şi metabolitul său, M1, sunt detectabile în sânge. Cu toate că tramadolul este rapid absorbit după administrare, absorbţia sa este mai lentă (şi timpul de înjumătăţire plasmatică mai lung) decât cea a paracetamolului.

În timpul studiilor de farmacocinetică efectuate la voluntari sănătoşi după administrarea orală a unei doze unice şi a unor doze repetate de Doreta EP, nu au fost observate modificări semnificative clinic privind parametrii farmacocinetici ai fiecărei substanţe active, comparativ cu parametrii fiecărei substanţe active utilizate în monoterapie.

Absorbţie
Tramadolul racemic este rapid şi aproape complet absorbit după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută medie a unei doze unice de 100 mg este de aproximativ 75%. După administrare de doze repetate, biodisponibilitatea este crescută şi atinge aproximativ 90%.

După administrarea orală a Doreta EP, absorbţia paracetamolului este rapidă şi aproape completă.

În urma administrării unei doze unice și a unor doze multiple de Doreta EP în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime de tramadol și de O-desmetil tramadol au fost atinse în aproximativ 4,5 ore. Absorbția orală a paracetamolului a fost rapidă, atingându-se concentrații plasmatice maxime la aproximativ 30 de minute după administrare.

Atunci când s-a efectuat evaluarea combinației clorhidrat de tramadol/paracetamol cu eliberare imediată și sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime de tramadol, O-desmetil tramadol și paracetamol (C_{max}) și curba concentrației în funcție de timp (ASC) în cazul aceleiași doze administrată la interval de 12 ore (de exemplu, clorhidrat de tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg comprimate cu eliberare imediată, administrată la intervale de 6 ore și clorhidrat de tramadol/paracetamol 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită, administrată la interval de 12 ore) au fost echivalente și pot fi utilizate alternativ. Administrarea de comprimate cu eliberare prelungită determină modificări mai puțin frecvente ale concentrației plasmatice, comparativ cu administrarea de comprimate cu eliberare imediată.

Administrarea orală de Doreta EP împreună cu alimente nu prezintă un efect semnificativ asupra concentraţiei plasmatice maxime sau gradului de absorbţie a tramadolului sau paracetamolului. Doreta EP poate fi administrat independent de orarul meselor.

Distribuţie
Tramadolul prezintă o afinitate tisulară mare ($V_{d,\beta}$=203 ± 40 l). Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 20%.

Paracetamolul pare distribuit larg peste tot în majoritatea ţesuturilor organismului, cu excepţia ţesutului adipos. Volumul aparent de distribuţie este de aproximativ 0,9 l/kg. Un procent relativ mic de paracetamol (~20%) se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare
Tramadolul este metabolizat extensiv după administrarea orală. Aproximativ 30% din doză este excretată prin urină sub formă nemodificată, în timp ce 60% din doză este excretată sub formă de metaboliţi.

Tramadolul este metabolizat prin *O*-demetilare (catalizată de enzima CYP2D6) la metabolitul M1 şi prin *N*-demetilare (catalizată de izoenzima CYP3A) la metabolitul M2. Inhibarea uneia sau ambelor tipuri de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în biotransformarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metabolitului său activ. M1 este metabolizat ulterior prin N-demetilare şi conjugare cu acid glucuronic. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al M1 este de 7 ore. Metabolitul M1 prezintă proprietăţi analgezice şi este mai potent decât medicamentul primar. Concentraţiile plasmatice de M1 sunt de câteva ori mai mici decât ale tramadolului şi contribuţia acestuia la efectul clinic este puţin probabil să se modifice la administrarea de doze repetate.

Paracetamolul este, în principal, metabolizat la nivel hepatic pe două căi principale: glucuronoconjugare şi sulfoconjugare. Cea de-a doua cale poate fi rapid saturată la doze peste cele terapeutice. O parte redusă (mai puţin de 4%) este metabolizată de către sistemul enzimatic al citocromului P450 până la un intermediar activ (N-acetil benzochinoneimină) care, la utilizare normală, este rapid detoxifiat prin reducere cu glutation şi excretat prin urină după conjugare cu cisteină şi acid mercapturic. Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj masiv, cantitatea acestui metabolit este crescută.

Eliminare
Tramadolul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi, în principal, pe cale renală.

Comparativ cu valorile observate la adulți, timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului este mai scurt la copii și adolescenți și uşor mai lung la nou-născuţi şi la pacienţi cu ciroză hepatică. Paracetamolul este eliminat, în principal, pe calea dependentă de doză a formării de derivaţi glucurono- şi sulfoconjugaţi. Mai puţin de 9% din paracetamol este excretat sub formă nemodificată prin urină.

În caz de insuficienţă renală, timpii de înjumătăţire plasmatică ai ambelor substanţe active sunt prelungiţi.

După administrarea unei doze unice de Doreta EP în condiţii de repaus alimentar, timpul de înjumătăţire prin eliminare a fost de 6,4 ore pentru tramadol, și, respectiv, de 6,9 ore pentru paracetamol.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Nu au fost efectuate studii preclinice cu această combinaţie fixă (*tramadol şi paracetamol*) pentru evaluarea efectelor carcinogene sau mutagene sau a efectelor asupra fertilităţii.

La descendenţii şobolanilor trataţi pe cale orală cu combinaţia *tramadol/paracetamol* nu a fost observat niciun efect teratogen care poate fi atribuit medicamentului.

Combinaţia *tramadol/paracetamol* s-a dovedit embriotoxică şi fetotoxică la şobolan, la doze toxice

materne (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), adică de 8,3 ori mai mari decât dozele maxime terapeutice la om. La această doză, nu s-a observat vreun efect teratogen. Toxicitatea pentru embrion şi fetus constă în scăderea greutăţii corporale şi creşterea unor coaste supranumerare. Dozele mai mici, care produc efecte toxice materne mai puţin severe (10/87 şi 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nu au determinat efecte toxice la embrion sau la fetus.

Rezultatele unor teste standard de mutagenitate nu au evidenţiat vreun risc potenţial genotoxic al *tramadolului* la om.

Rezultatele testelor de carcinogenitate nu sugerează vreun risc potenţial al *tramadolului* la om.

Studiile cu *tramadol* efectuate la animale au evidenţiat, la doze foarte mari, efecte asupra dezvoltării organelor, osificării şi mortalităţii neonatale, asociate cu toxicitatea maternă. Fertilitatea reproductivă și dezvoltarea descendenţilor nu au fost afectate. *Tramadolul* traversează bariera placentară. Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii masculilor și femelelor.

Investigaţii extinse nu au evidenţiat prezenţa unui risc genotoxic relevant al *paracetamolului* la doze terapeutice (adică non-toxice).

Studiile pe termen lung efectuate la şobolani şi şoareci nu au scos în evidenţă efecte relevante carcinogene la doze de *paracetamol* care nu determină toxicitate hepatică.

Nu sunt disponibile studii convenționale, care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității *paracetamolului* asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Amidon de porumb pregelatinizat
Hipromeloză tip 2 208, 100 mPa.s
Copovidonă K 25,2 – 30,8
Croscarmeloză sodică
Oxid galben de fer (E 172)
Celuloză microcristalină PH 102
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearilfumarat de sodiu

Film
Alcool polivinilic
Macrogol 3 350
Talc

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/Al: cutie cu 10, 20, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate cu eliberare prelungită.
Blister securizat pentru copii (folie din PVC-PVDC de culoare albă-folie din hârtie/Al): cutie cu 10, 20, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14092/2021/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024