

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doreta EP 75 mg/650 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ 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 Indicații 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 pacienții la care se consideră că este necesară administrarea combinației de tramadol și 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 și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Utilizarea Doreta EP trebuie limitată numai la pacienții la care se consideră că este necesară administrarea combinației de tramadol și 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 și de sensibilitatea individuală a pacientului.

În general, pentru analgezie se recomandă administrarea celei mai mici doze eficiente.

Se recomandă o doză inițială 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 depășirea dozei zilnice totale de 4 comprimate (echivalentă cu 300 mg clorhidrat de tramadol și 2600 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 și pct. 4.4). Dacă natura și severitatea bolii necesită administrare repetată sau un tratament de lungă durată cu Doreta EP, trebuie asigurată o monitorizare atentă și regulată (dacă este posibil, cu intervale de timp libere între tratamente), pentru evaluarea necesității 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 și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării Doreta EP la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost stabilită. Prin urmare, tratamentul nu este recomandat la această grupă de pacienți.

Vârstnici

În general, la pacienții cu vârsta de până la 75 de ani, fără manifestări clinice de insuficiență hepatică sau renală, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu vârsta de peste 75 de ani, timpul de înjumătățire 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.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți trebuie luată în considerare creșterea intervalului dintre administrările dozelor, în funcție de particularitățile individuale.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, eliminarea tramadolului este întârziată. La acești pacienți trebuie luată în considerare creșterea intervalului dintre administrările dozelor, în funcție de particularitățile individuale (vezi pct. 4.4). Din cauza prezenței paracetamolului, Doreta EP nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Intoxicație acută cu alcool etilic, medicamente hipnotice, analgezice cu acțiune centrală, opioide sau medicamente psihotrope.
- Pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază sau în primele două săptămâni după întreruperea tratamentului cu aceștia (vezi pct. 4.5).
- Insuficiență hepatică severă.
- Epilepsie necontrolată prin tratament (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Doza maximă zilnică de 4 comprimate Doreta EP nu trebuie depășită la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Pentru a evita supradozajul accidental, pacienții trebuie sfătuiți să nu depășească doza recomandată și să nu utilizeze concomitent orice alte medicamente care conțin paracetamol (inclusiv cele eliberate fără prescripție 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 pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/mm).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă Doreta EP nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.3). Riscurile supradozajului cu paracetamol sunt mai mari la pacienții cu boală hepatică alcoolică non-cirotică. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie luată în considerare prelungirea intervalului dintre administrările dozelor.

Doreta EP nu este recomandat la pacienții cu insuficiență respiratorie severă.

Tramadol nu trebuie utilizat ca medicament de substituție la pacienții dependenți de opioide. Cu toate că este un agonist al opioidelor, tramadolul nu poate suprima simptomele de abstenență ale morfinei.

La pacienții cărora li se administrează tramadol, susceptibili pentru apariția convulsiilor sau care utilizează alte medicamente care scad pragul convulsivant, în special inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressive triciclice, antipsihotice, analgezice cu acțiune centrală sau anestezice locale, au fost raportate convulsii. Pacienții cu epilepsie controlată prin tratament sau pacienții susceptibili pentru apariția convulsiilor trebuie tratați cu Doreta EP numai dacă este absolut necesar. Au fost raportate convulsii la pacienții care utilizează tramadol la dozele recomandate. Riscul poate crește dacă dozele de tramadol depășesc limita superioară a dozei recomandate.

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

Precauții 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 durată

tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

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. Indicația clinică pentru tratament analgezic trebuie reevaluată regulat (vezi pct. 4.2). La pacienții cu dependență de opiacee și la pacienții cu istoric de abuz medicamentos sau dependență de medicamente, tratamentul trebuie instituit pentru o perioadă scurtă de timp, sub monitorizare medicală atentă.

Doreta EP trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, la pacienții predispuși la tulburări convulsive, tulburări ale tractului biliar, în stare de șoc, în caz de alterare a stării de conștiență de cauză necunoscută, la cei cu probleme care afectează centrul respirator sau funcția respiratorie sau în caz de tensiune intracraniană crescută.

Pot apărea simptome de abstenență, similare celor care apar la întreruperea opiaceelor, chiar și 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 preveni simptomele de sevraj.

Într-un studiu, la utilizarea tramadolului în timpul anesteziei generale cu enfluran și protoxid de azot, s-a raportat creșterea cazurilor de reparație a evenimentelor intra-operatorii. Până la obținerea de informații suplimentare, trebuie evitată utilizarea tramadolului în timpul anesteziei ușoare.

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) pe doză, adică poate fi considerat "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 excitație centrală, evocatoare ale unui sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.

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

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu:

- *Alcool etilic*
Alcoolul etilic crește efectul sedativ al analgezicelor opioide. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Se recomandă evitarea ingestiei de băuturi alcoolice și a medicamentelor care conțin alcool etilic.
- *Carbamazepină și alți inductori enzimatici*
Risc de reducere a eficacității și a duratei, din cauza scăderii concentrațiilor 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 și crește potențialul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și al altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropiona, mirtazapina, tetrahidrocanabinolul) de a determina convulsii.
- Utilizarea concomitentă a tramadolului și a medicamentelor serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN), inhibitorii MAO (vezi pct 4.3), antidepressivele triciclice și mirtazapina pot determina toxicitate serotoninică. Sindromul serotoninergic este mai probabil atunci când se observă:
 - clonus spontan
 - clonus inductibil sau ocular, cu agitație sau diaforeză
 - tremor și hiperreflexie
 - hipertonie și creșterea temperaturii corpului la >38°C și clonus inductibil sau ocular.De obicei, întreruperea medicamentelor serotoninergice determină o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de tipul și severitatea simptomelor.
- *Alți derivați de opioide* (incluzând medicamente antitusive și tratamente substitutive), *benzodiazepine și barbiturice*: risc crescut de deprimare respiratorie, care poate fi letală în caz de supradozaj.

- *Alte deprimante ale sistemului nervos central*, cum sunt alți derivați de opioide (incluzând medicamente antitusive și tratamente substitutive), barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, hipnotice, antidepressive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală, talidomidă și baclofen. Aceste substanțe active pot determina creșterea deprimării centrale. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor și 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 precauție în cazul administrării concomitente a Doreta EP cu *anticoagulante cumarinice (de exemplu, warfarina)*, din cauza raportărilor de creștere a INR, la unii pacienți, cu sângerări majore și echimoze.
- Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- sau post-operatorie de *ondansetron*, un antiemetic antagonist 5-HT₃, a determinat creșterea necesarului de tramadol la pacienții cu durere postoperatorie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece Doreta EP este o combinație fixă de substanțe 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 fetoneonatală. 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 înainte sau în timpul nașterii, tramadolul nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți poate induce modificări ale frecvenței respiratorii care, de obicei, nu prezintă relevanță clinică. Tratamentul de lungă durată în timpul sarcinii poate duce la simptome de întrerupere la nou-născut după naștere, ca urmare a dependenței.

Alăptarea

Deoarece Doreta EP este o combinație fixă de substanțe active care include tramadol, nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Date privind paracetamolul

Paracetamolul este eliminat în laptele matern în cantități clinic nesemnificative. Datele actuale cu privire la paracetamol nu contraindică alăptarea de către femeile care utilizează medicamente care conțin 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 obținute după punerea pe piață nu au arătat apariția vreunui efect al tramadolului asupra fertilității.

Studiile la animale nu au arătat apariția vreunui efect al tramadolului asupra fertilității. Nu a fost

efectuat niciun studiu asupra fertilității cu combinația cu doză fixă tramadol și paracetamol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clorhidratul de tramadol poate determina somnolență sau amețeli, care pot fi accentuate de utilizarea concomitentă de alcool etilic sau alte deprimante ale SNC. Dacă este afectat, pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care pot apărea în cursul tratamentului cu Doreta EP se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- foarte rare ($< 1/10000$)
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul studiilor clinice efectuate cu combinația paracetamol/tramadol au fost greață, amețeli și somnolență, observate la mai mult de 10% dintre pacienți.

Frecvența reacțiilor adverse în funcție de aparate, sisteme și organe:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție						hipoglicemie
Tulburări psihice		confuzie, modificări ale dispoziției, anxietate, nervozitate, euforie, tulburări ale somnului	depresie, halucinații, coșmaruri	delir, dependență medicamen toasă	abuz*	
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, somnolență	cefalee, tremor	contracții musculare involuntare, parestezie, amnezie	ataxie, convulsii, sincopă, tulburări ale vorbirii		
Tulburări oculare				mioză, midriază, vedere neclară		
Tulburări acustice și vestibulare			tinitus			
Tulburări cardiace			palpitații, tahicardie, aritmie			
Tulburări			hipertensiune			

vasculare			arterială, eritem facial tranzitoriu			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			dispnee			
Tulburări gastro- intestinale	greață	vărsături, constipație, xerostomie, diaree, durere abdominală, dispepsie, flatulență	disfagie, melenă			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		hiperhidroză, prurit	reacții alergice cutanate (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, urticarie)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			albuminurie, tulburări ale micțiunii (disurie și retenție urinară)			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			frisoane, dureri toracice			
Investigații diagnostice			creștere a valorilor plasmatic ale transaminaze lor hepatice			

*Raportat din datele de după punerea pe piață.

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

Tramadol

- Hipotensiune arterială posturală, bradicardie, colaps (tramadol).
- În perioada de după punerea pe piață a tramadolului s-au observat, rar, modificări ale efectului warfarinei, inclusiv creșterea timpului de protrombină.
- Cazuri rare: reacții alergice cu simptome respiratorii (de exemplu, dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem) și reacție anafilactică.
- Cazuri rare: modificări ale apetitului alimentar, slăbiciune motorie și deprimare respiratorie.
- După administrarea tramadolului pot apărea reacții adverse psihice, care pot varia individual din punct de vedere al intensității și caracterului (în funcție de personalitate și durata tratamentului). Acestea includ modificări ale afectivității (de obicei, disforie ocazională), modificări ale activității (de obicei, supresie, ocazional creștere) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, tulburări de percepție ale deciziilor comportamentale).

- A fost raportată agravarea astmului bronșic, însă fără să poată fi stabilită o relație cauzală.
- Pot apărea simptome de abținere, similar celor din perioada întreruperii opiaceelor, cum sunt: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperchinezie, tremor și 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, halucinații, parestezie, tinitus și simptome neobișnuite ale SNC.

Paracetamol

- Reacțiile adverse la paracetamol sunt rare, dar poate apărea hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie. Au existat raportări de discrazii sanguine, incluzând trombocitopenie și 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 substanțe active similare warfarinei. În alte studii, timpul de protrombină nu a fost modificat.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate severe.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Doreta EP este o combinație fixă de substanțe active. În caz de supradozaj, simptomele pot include semnele și simptomele de toxicitate induse de tramadol sau paracetamol, sau de ambele substanțe active.

Simptome ale supradozajului cu tramadol

În principiu, în cazul intoxicației cu tramadol, se așteaptă apariția unor simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ, în particular, mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări ale conștienței până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator.

Simptome ale supradozajului cu paracetamol

Supradozajul prezintă o importanță deosebită în cazul copiilor mici. În primele 24 de ore, simptomele supradozajului cu paracetamol sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Pot apărea tulburări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicația severă, insuficiența hepatică poate progresa până la encefalopatie, comă și deces. Chiar în lipsa leziunilor hepatice severe, se poate dezvolta o insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută. Au fost raportate aritmii cardiace și 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 metaboliți toxici (în mod obișnuit detoxificați adecvat prin

intermediul glutationului la administrarea unor doze uzuale de paracetamol), devine ireversibilă, prin legarea acestora de țesutul 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 urgență

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

Tratamentul supradozajului cu paracetamol

Tratamentul imediat este esențial pentru abordarea terapeutică adecvată a supradozajului cu paracetamol. Cu toată lipsa simptomelor incipiente semnificative, pacienții trebuie trimiși 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 vărfuri 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 la 4 - 6 ore după 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 concentrației 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 $\mu\text{mol/l}$ la 4 ore, 450 $\mu\text{mol/l}$ la 6 ore, 325 $\mu\text{mol/l}$ la 8 ore sau 160 $\mu\text{mol/l}$ 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 concentrației 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 inițiate măsuri de suport, cum sunt menținerea permeabilității căilor respiratorii și menținerea funcției 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 cantități minime din ser prin hemodializă sau hemofiltrare. Prin urmare, tratamentul intoxicației acute cu Doreta EP numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este suficient pentru detoxifiere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Analgezie

Tramadolul este un analgezic opioid care acționează la nivelul sistemului nervos central. Tramadolul este un agonist neselectiv pur al receptorilor opioizi μ , δ , și κ , cu o afinitate mai mare pentru receptorii μ . Alte mecanisme care contribuie la efectul analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale de noradrenalină și 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, ușoare. Potența tramadolului este considerată a fi de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

Mecanism de acțiune

Mecanismul exact al proprietăților analgezice ale paracetamolului nu este cunoscut și poate implica efecte centrale și periferice.

Doreta EP este poziționat ca un analgezic de nivel II pe scala durerii OMS și trebuie utilizat în consecință de către medic.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

În timpul studiilor de farmacocinetică efectuate la voluntari sănătoși după administrarea orală a unei

doze unice și a unor doze repetate de Doreta EP, nu au fost observate modificări semnificative clinic privind parametrii farmacocinetici ai fiecărei substanțe active, comparativ cu parametrii fiecărei substanțe active utilizate în monoterapie.

Absorbție

Tramadolul racemic este rapid și 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 și atinge aproximativ 90%.

După administrarea orală a Doreta EP, absorbția paracetamolului este rapidă și 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 concentrației plasmatice maxime sau gradului de absorbție a tramadolului sau paracetamolului. Doreta EP poate fi administrat independent de orarul meselor.

Distribuție

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

Paracetamolul pare distribuit larg peste tot în majoritatea țesuturilor organismului, cu excepția țesutului adipos. Volumul aparent de distribuție 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 metaboliți.

Tramadolul este metabolizat prin *O*-demetilare (catalizată de enzima CYP2D6) la metabolitul M1 și 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 și conjugare cu acid glucuronic. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al M1 este de 7 ore. Metabolitul M1 prezintă proprietăți analgezice și este mai potent decât medicamentul primar. Concentrațiile plasmatice de M1 sunt de câteva ori mai mici decât ale tramadolului și contribuția acestuia la efectul clinic este puțin probabil să se modifice la administrarea de doze repetate.

Paracetamolul este, în principal, metabolizat la nivel hepatic pe două căi principale: glucuronoconjugare și sulfoconjugare. Cea de-a doua cale poate fi rapid saturată la doze peste cele terapeutice. O parte redusă (mai puțin 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 detoxificat prin reducere cu glutatation și excretat prin urină după conjugare cu cisteină și acid mercapturic. Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj masiv, cantitatea acestui metabolit este crescută.

Eliminare

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați, 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 ușor mai lung la nou-născuți și la pacienți cu ciroză hepatică. Paracetamolul este eliminat, în principal, pe calea dependentă de doză a formării de derivați glucurono- și sulfoconjuțați. Mai puțin de 9% din paracetamol este excretat sub formă nemodificată prin urină.

În caz de insuficiență renală, timpii de înjumătățire plasmatică ai ambelor substanțe active sunt prelungiți.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii preclinice cu această combinație fixă (tramadol și paracetamol) pentru evaluarea efectelor carcinogene sau mutagene sau a efectelor asupra fertilității.

La descendenții șobolanilor tratați pe cale orală cu combinația tramadol/paracetamol nu a fost observat niciun efect teratogen care poate fi atribuit medicamentului.

Combinația tramadol/paracetamol s-a dovedit embriotoxică și fetotoxică la șobolan, 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 și fetus constă în scăderea greutatei corporale și creșterea unor coaste supranumerare. Dozele mai mici, care produc efecte toxice materne mai puțin severe (10/87 și 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nu au determinat efecte toxice la embrion sau la fetus.

Rezultatele unor teste standard de mutagenitate nu au evidențiat vreun risc potențial genotoxic al tramadolului la om.

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

Studiile cu tramadol efectuate la animale au evidențiat, la doze foarte mari, efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neonatale, asociate cu toxicitatea maternă. Fertilitatea reproductivă și dezvoltarea descendenților nu au fost afectate. Tramadolul traversează bariera placentară. Nu s-au observat efecte asupra fertilității masculilor și femelelor.

Investigații extinse nu au evidențiat prezența unui risc genotoxic relevant al paracetamolului la doze terapeutice (adică non-toxice).

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au scos în evidență 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb pregelatinizat
Hipromeloză tip 2208, 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 3350
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14092/2021/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021