

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doreta, 75 mg + 650 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*), co odpowiada 65,88 mg tramadolu oraz 650 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę powlekana zawiera 2,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Jasnopomarańczowe tabletkę powlekane, owalne, obustronnie wypukłe, z linią podziału po obu stronach; wymiary tabletki: 20 mm x 8 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Doreta wskazany jest w leczeniu objawowym bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego.

Stosowanie produktu leczniczego Doreta powinno ograniczać się do pacjentów, u których ból o nasileniu umiarkowanym do dużego wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### *Dawkowanie*

Stosowanie produktu leczniczego Doreta powinno ograniczać się do pacjentów, u których ból o umiarkowanym do dużego natężenia wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu.

Dawkę należy ustalać w zależności od intensywności bólu i od indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból. Ogólnie należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę o działaniu przeciwbólowym. W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 4 tabletek (co odpowiada 300 mg tramadolu chlorowodorku i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Odstępów pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

*Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsza)*

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doreta to jedna tabletkę. W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 4 tabletek (co odpowiada 300 mg chlorowodoru tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę. Odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej sześć godzin.

Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta dłużej, niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doreta u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dlatego nie zaleca się stosowania go w tej populacji pacjentów.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Zazwyczaj nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności wątroby lub nerek. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat wydalanie tramadolu może być wydłużone. Zatem, jeśli to konieczne należy zwiększyć odstępy pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta.

#### Niewydolność nerek/dializa

U pacjentów z niewydolnością nerek wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wydalanie tramadolu jest opóźnione. U tych pacjentów należy rozważyć wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami zgodnie ze stanem pacjenta (patrz punkt 4.4). Ze względu na obecność paracetamolu, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować produktu leczniczego Doreta (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać popijając dostateczną ilością płynu. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Jednakże tabletek nie należy łamać ani rozgryzać.

#### Cele leczenia i zakończenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Doreta należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie w celu oceny zasadności kontynuowania leczenia, rozważenia jego przerwania i dostosowania dawek w razie konieczności. Gdy leczenie pacjenta tramadolem nie jest już konieczne, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli brak odpowiedniej kontroli bólu, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi.

Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminoooksydazy oraz w ciągu dwóch tygodni po zakończeniu takiego leczenia (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Padaczka nieodpowiednio kontrolowana lekami (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### ***Ostrzeżenia***

- U dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 4 tabletki. W celu uniknięcia nieumyślnego przedawkowania pacjenci nie powinni stosować dawki większej niż zalecana oraz stosować równocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym leków bez recepty) lub chlorowoderek tramadolu, bez konsultacji z lekarzem.
- Stosowanie produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek nie jest zalecane (klirens kreatyniny <10 ml/min).
- Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z chorobą alkoholową wątroby bez marskości. W przypadku umiarkowanej niewydolności należy rozważyć wydłużenie odstępów pomiędzy dawkami.
- Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Doreta u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową.
- Tramadolu nie należy stosować w leczeniu substytucyjnym u pacjentów uzależnionych od opioidów, ponieważ nie usuwa objawów występujących po odstawieniu morfiny, chociaż jest agonistą receptorów opioidowych.
- Obserwowano przypadki wystąpienia drgawek podczas stosowania tramadolu u pacjentów ze skłonnością do drgawek lub stosujących inne leki obniżające próg drgawkowy, w szczególności selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjenci z padaczką kontrolowaną lekami lub podatni na wystąpienie drgawek, powinni stosować produkt leczniczy Doreta jedynie w wyjątkowych okolicznościach.
- U niektórych pacjentów leczonych tramadolem w zalecanych dawkach obserwowano drgawki. Ryzyko wystąpienia drgawek zwiększa się po przekroczeniu maksymalnej zalecanej dawki.
- Nie jest zalecane równoczesne stosowanie opioidów o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (nalbufina, buprenorfina, pentazocyna) (patrz punkt 4.5).

### ***Zaburzenia oddychania w czasie snu***

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

### ***Zespół serotoninowy***

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

### ***Metabolizm z udziałem CYP2D6***

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju

objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Nie należy nagle przerywać stosowania tego leku bez zalecenia lekarza. Jeżeli pacjent chce przerwać stosowanie leku, należy to omówić z lekarzem, zwłaszcza jeśli lek ten był przyjmowany długotrwale. Lekarz doradzi, kiedy i jak przerwać stosowanie leku; może to być stopniowe zmniejszanie dawki w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia objawów niepożądanych (objawów odstawiennych).

Populacja	Częstość występowania, %
Afrykańska (etiopska)	29%
Afroamerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1% do 2%

#### Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci [po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego], wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu usmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

#### Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

#### Niewydolność nadnerczy

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

#### **Środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Doreta i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub leków podobnych, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających powinno być przeznaczone dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Doreta jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

#### Tolerancja i zaburzenia stosowania opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder) mogą rozwinąć się po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Doreta. Wielokrotne stosowanie produktu Doreta może prowadzić do wystąpienia OUD. Wyższa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Doreta może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z nadużywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), oraz u aktualnych użytkowników tytoniu lub u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym stwierdzono występowanie innych zaburzeń psychicznych (np. ciężka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Doreta należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan odstawienia leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią takie przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Doreta u osób po urazach głowy, podatnych na wystąpienie drgawek, z zaburzeniami dróg żółciowych, znajdujących się we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości niewiadomego pochodzenia, z zaburzeniami oddechowymi lub zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego lub z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym.

U niektórych pacjentów przedawkowanie paracetamolu może spowodować toksyczne uszkodzenie wątroby.

Objawy z odstawienia podobne do obserwowanych w przypadku opiatów mogą wystąpić nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych i to przez krótki okres (patrz punkt 4.8). Reakcji odstawiennych można uniknąć poprzez stosowanie mniejszych dawek podczas kończenia terapii, zwłaszcza po stosowaniu leku przez długi czas. Rzadko opisywano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu z zastosowaniem tramadolu podczas znieczulenia ogólnego z użyciem enfluranu i podtlenku azotu, tramadol zwiększał ryzyko wybudzenia w trakcie operacji. Dlatego do momentu uzyskania dalszych informacji, jego zastosowanie w przypadku płytkiego znieczulenia ogólnego nie jest wskazane.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za "wolny od sodu".

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

***Przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie z następującymi lekami:***

- *Nieselektywne inhibitory MAO*

Ryzyko zespołu serotoninergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.

- *Selektywne inhibitory MAO-A*  
Ekstrapolacja z nioselektywnych inhibitorów MAO.  
Ryzyko zespołu serotoninergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- *Selektywne inhibitory MAO-B*  
Objawy pobudzenia ośrodkowego dające obraz zespołu serotoninergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.

Jeśli w ostatnim czasie stosowane były inhibitory MAO, należy zachować odstęp dwóch tygodni przed rozpoczęciem podawania tramadolu.

***Nie zaleca się równoczesnego stosowania z następującymi lekami:***

- *Alkohol*  
Alkohol zwiększa uspokajające działanie opioidowych środków przeciwbólowych; wpływ na zdolność do koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych mogą być niebezpieczne; należy unikać picia napojów alkoholowych oraz przyjmowania leków zawierających alkohol.
- *Karbamazepina i inne induktory enzymów*  
Ryzyko zmniejszonej skuteczności i krótszy okres działania z powodu zmniejszonego stężenia tramadolu we krwi.
- *Opioidowe leki przeciwbólne o działaniu agonistyczno-antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)*  
Zmniejszenie działania przeciwbólowego poprzez kompetycyjne blokowanie wpływu na receptory, z ryzykiem wystąpienia zespołu odstawienia.

***Zaleca się ostrożność podczas równoczesnego stosowania następujących leków:***

- Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek podczas stosowania z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs), inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRIs), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, lekami przeciwpsychotycznymi i lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).
- Jednoczesne stosowanie w celach terapeutycznych tramadolu i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- *Inne pochodne opioidowe* (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne): zwiększone ryzyko depresji oddechowej, która może być śmiertelna w przypadku przedawkowania.
- *Inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy*, takie jak inne pochodne opioidowe (w tym leki przeciwkaszlowe i leczenie substytucyjne), inne leki o działaniu przeciwlękowym, leki nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen. Wymienione leki mogą powodować nasilenie depresji ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na zdolność koncentracji może spowodować, że prowadzenie pojazdów i obsługa urządzeń mechanicznych mogą być niebezpieczne.
- Jednoczesne stosowanie produktu Doreta z gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę lub zgon.
- Leki uspokajające takie jak benzodiazepiny lub podobne leki: Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub podobne leki zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka i czas trwania jednoczesnego stosowania powinien być ograniczony (patrz punkt 4.4).

- Jeśli to wskazane medycznie, podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Doreta i leków typu warfaryna, należy przeprowadzać okresową ocenę czasu protrombinowego ze względu na doniesienia o zwiększeniu wartości wskaźnika INR.
- Podczas ograniczonej ilości badań, przed- i pooperacyjne podawanie antagonisty 5-HT<sub>3</sub> o działaniu przeciwwymiotnym - *ondansetronu*, zwiększało zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólami pooperacyjnymi.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Ponieważ produkt leczniczy Doreta stanowi skojarzenie substancji czynnych zawierających tramadol, nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

Badania na zwierzętach są niewystarczające, aby wnioskować o toksyczności reprodukcyjnej. Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne.

##### *Dane dotyczące tramadolu*

Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Podawanie tramadolu przed lub podczas porodu nie ma wpływu na kurczliwość macicy. U noworodków może powodować zmiany częstości oddechu, które zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży może prowadzić do objawów z odstawienia u noworodka po urodzeniu jako wyraz uzależnienia.

##### Karmienie piersią

Ponieważ produkt leczniczy Doreta jest produktem złożonym zawierającym skojarzenie substancji czynnych, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany w okresie laktacji, natomiast w innym przypadku należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia. Przerwanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Doreta.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

Paracetamol przenika do mleka w ilościach, które nie mają znaczenia klinicznego.

##### *Dane dotyczące tramadolu*

Około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

##### Płodność

Dane po wprowadzeniu leku do obrotu nie wskazują na wpływ tramadolu na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność skojarzenia tramadolu i paracetamolu.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tramadol może powodować senność oraz zawroty głowy, które mogą ulec nasileniu pod wpływem alkoholu lub leków działających depresyjnie na OUN. W razie wystąpienia takiego działania, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej podczas badań klinicznych nad skojarzeniem paracetamolu i tramadolu były: nudności, zawroty głowy oraz senność, które obserwowano u ponad 10% pacjentów.

Częstości występowania są zdefiniowane w następujący sposób:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych według grup układowo-narządowych:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne		stan splątania, zmiany nastroju (niepokój, nerwowość, euforia), zaburzenia snu	depresja, omamy, koszmary senne	majaczenie, uzależnienie lekowe	nadużywanie leku <sup>1</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność	ból głowy, drżenie	mimowolne skurcze mięśni, parestezje, amnezja	ataksja, drgawki, omdlenia, zaburzenia mowy		
Zaburzenia oka				niewyraźne widzenie, zwężenie źrenic, rozszerzenie źrenic		
Zaburzenia ucha i błędnika			szum w uszach			
Zaburzenia serca			palpitacje, tachykardia, arytmia			
Zaburzenia naczyń			nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca			



Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej, biegunka, bóle brzucha, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	dysfagia, smoliste stolce			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się, świąd	odczyny skórne (np. wysypka, pokrzywka)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			albuminuria, zaburzenia mikcji (dyzuria i zatrzymanie moczu)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			dreszcze, ból w klatce piersiowej			
Badania diagnostyczne			zwiększenie aktywności aminotransferaz			

<sup>1</sup> - zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

#### Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu Doreta może prowadzić do rozwoju uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od narkotyków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Chociaż poniższych działań niepożądanych nie obserwowano podczas badań klinicznych, nie można wykluczyć ich związku z podawaniem tramadolu lub paracetamolu:

#### Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, zapaść (tramadol).
- Badania po wprowadzeniu tramadolu do obrotu wykazały rzadkie przypadki zmian w działaniu warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): reakcje alergiczne z objawami oddechowymi (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) oraz anafilaksja.
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ): zmiana apetytu, osłabienie siły mięśniowej oraz depresja oddechowa.
- Zaburzenia psychiczne mogące wystąpić po podaniu tramadolu różnią się u poszczególnych pacjentów stopniem nasilenia i charakterem (w zależności od osobowości i czasu trwania leczenia). Obejmują one zmiany nastroju (zwykle euforia, czasem dysforia), zmiany aktywności (zazwyczaj ograniczenie, czasem zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. zaburzenia percepcji i podejmowania decyzji).
- Zgłaszano przypadki nasilenia objawów astmy, jednak nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem tramadolu.
- Zaburzenia układu nerwowego: częstość nieznaną: Syndrom serotoninowy.

- Objawy z odstawienia, podobne do objawów występujących podczas odstawiania opiatów, obejmują: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkinezę, drżenie oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Inne, działania niepożądane bardzo rzadko obserwowane po nagłym zaprzestaniu podawania chlorowodoru tramadolu to: napady paniki, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne oraz nietypowe zaburzenia ze strony OUN.
- Zaburzenia układu oddechowego i klatki piersiowej i śródpiersia: częstość nieznana: czkawka.

#### *Paracetamol*

- Działania niepożądane związane ze stosowaniem paracetamolu są rzadkie, mogą jednak wystąpić objawy nadwrażliwości, np. wysypka. Zgłaszano przypadki zaburzeń składu krwi, w tym małopłytkowość i agranulocytozę, jednak niekoniecznie mogły one być związane ze stosowaniem paracetamolu.
- Zgłaszano przypadki wskazujące, że paracetamol może powodować hipoprotrombinemię, jeśli stosuje się go z lekami podobnymi do warfaryny. Inne badania wykazują brak zmian czasu protrombinowego.
- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: przypadki kwasicy piroglutaminowej (PGA, ang. pyroglutamic acid) zgłaszano z częstością nieznaną, gdy paracetamol był stosowany sam lub w skojarzeniu z flukloksacyliną, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka i długotrwałym leczeniem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Doreta jest produktem złożonym, zawierającym stałe dawki substancji czynnych. W przypadku przedawkowania, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z toksycznym działaniem tramadolu lub paracetamolu, lub obu tych substancji czynnych.

##### *Objawy przedawkowania tramadolu*

Objawy zatrucia tramadolem są z reguły podobne do objawów wywoływanych przez inne działające ośrodkowo leki przeciwbólowe (opioidy). Należą do nich: zwężenie źrenicy, wymioty, zapaść krążeniowa, zaburzenia świadomości, w tym śpiączkę, drgawki oraz depresja oddechowa do zatrzymania oddychania włącznie. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

##### *Objawy przedawkowania paracetamolu*

Ryzyko przedawkowania dotyczy szczególnie małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin obejmują: bladeść, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz bóle brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą pojawić się 12 do 48 godzin od momentu przyjęcia leku. Możliwe są również zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia, niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, śpiączki i śmierci. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek może wystąpić nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano również przypadki zaburzeń rytmu serca oraz zapalenia trzustki.

Uszkodzenie wątroby może wystąpić u osób dorosłych, które zażyły dawkę paracetamolu wynoszącą 7,5-10 g lub większą. Uważa się, że nadmiar toksycznego metabolitu (zazwyczaj odpowiednio odtrawanego przez glutation po przyjęciu normalnych dawek paracetamolu), nieodwracalnie wiąże się z tkanką wątrobową.

#### Postępowanie w nagłych przypadkach

- Pacjenta należy niezwłocznie przetransportować do placówki specjalistycznej.
- Należy podtrzymywać czynność oddechową i krążenie.
- Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę krwi (jak najszybciej od momentu przedawkowania leku), w celu oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu, oraz do wykonania testów wątrobowych.
- Testy wątrobowe należy wykonać na początku (przedawkowania), a następnie powtarzać co 24 godziny. Zwykle obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT); po upływie jednego do dwóch tygodni następuje powrót tych wartości do normy.
- Opróżnienie żołądka poprzez nakłonienie pacjenta do spowodowania wymiotów (jeśli jest przytomny) lub płukanie żołądka.
- Należy wdrożyć postępowanie wspomagające, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz podtrzymanie krążenia; odtrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson; w przypadku drgawek należy zastosować diazepam.
- Tramadol jest w minimalnym stopniu eliminowany z surowicy przez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym Doreta przy zastosowaniu samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie dla detoksykacji.

Zasadnicze znaczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu ma natychmiastowe leczenie. Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjenta należy pilnie skierować do szpitala, w celu natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. Płukanie żołądka należy wykonać u każdego dorosłego lub nastoletniego pacjenta, który w ciągu ostatnich 4 godzin zażył dawkę paracetamolu wynoszącą około 7,5 g lub więcej, lub u każdego dziecka, które w ciągu ostatnich 4 godzin przyjęło  $\geq 150$  mg/kg mc. paracetamolu. Stężenie paracetamolu we krwi należy oznaczyć po upływie 4 godzin od zażycia dawki leku, w celu umożliwienia oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (za pomocą nomogramu przedawkowania paracetamolu). Może być konieczne podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny (ang. NAC), które mogą działać korzystnie przynajmniej przez 48 godzin po przedawkowaniu. Dożylnie podawanie NAC daje najlepsze wyniki, jeśli rozpoczyna się je w ciągu 8 godzin od przedawkowania leku. Jednak należy podać NAC również, jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin od zażycia leku, oraz kontynuować podawanie przez cały okres terapii. Leczenie przy użyciu NAC należy rozpocząć bezzwłocznie, jeśli istnieje podejrzenie bardzo dużego przedawkowania. Dostępne muszą być ogólne środki postępowania wspomagającego.

Niezależnie od tego, jaką zgłoszono dawkę zażytego paracetamolu, należy jak najszybciej podać NAC (antidotum dla paracetamolu) - doustnie lub dożylnie, najlepiej w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Analgetyki, opioidy w połączeniu z nie-opioidowymi analgetykami, tramadol i paracetamol; kod ATC: N02AJ13.

#### ***Środki przeciwbólowe (analgetyki)***

Tramadol jest opioidowym przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$ , oraz  $\kappa$ , wykazującym większe powinowactwo do receptorów  $\mu$ . Inne mechanizmy przyczyniające się do działania przeciwbólowego leku to hamowanie neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny oraz zwiększenie uwalniania serotoniny. Tramadol wykazuje działanie przeciwkaszlowe.

W przeciwieństwie do morfiny, szeroki zakres dawek przeciwbólowych tramadolu nie wpływa hamująco na układ oddechowy. Tramadol nie zmienia również perystaltyki przewodu pokarmowego. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy jest zwykle nieznaczny. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi jedną dziesiątą do jednej szóstej siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm przeciwbólowego działania paracetamolu jest nieznany i może obejmować działanie ośrodkowe oraz obwodowe.

Produkt leczniczy Doreta jest pozycjonowany jako stopień 2 na drabinie analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i zgodnie z tym powinien być stosowany przez lekarzy.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol jest podawany w postaci racemicznej. We krwi wykrywa się formy [-] oraz [+] tramadolu oraz jego metabolit M1. Chociaż tramadol szybko wchłania się po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego zawierającego tramadol z paracetamolem (37,5 mg + 325 mg), maksymalne stężenie w osoczu wynoszące 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 4,2 µg/ml (paracetamol) osiągnięte jest odpowiednio po upływie 1,8 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 0,9 godz. (paracetamol). Średni okres półtrwania w fazie eliminacji  $t_{1/2}$  wynosi 5,1/4,7 godz. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] oraz 2,5 godz. (paracetamol).

Badania farmakokinetyki u zdrowych ochotników otrzymujących pojedyncze oraz wielokrotne dawki doustne złożonego produktu leczniczego zawierającego tramadol oraz paracetamol nie wykazały klinicznie znaczącej zmiany parametrów kinetycznych każdej substancji czynnej leku, w porównaniu do parametrów substancji czynnych stosowanych osobno.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym racemiczny tramadol wchłania się szybko i niemal całkowicie. Średnia całkowita dostępność biologiczna pojedynczej dawki 100 mg wynosi w przybliżeniu 75%. Po wielokrotnym podaniu dostępność biologiczna tramadolu zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym produktu leczniczego zawierającego tramadol oraz paracetamol, paracetamol ulega szybkiemu i niemal całkowitemu wchłonięciu, głównie w jelicie cienkim. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu obserwowane jest po upływie godziny i nie ulega zmianie pod wpływem równoczesnego podawania tramadolu.

Doustne podanie produktu leczniczego zawierającego tramadol oraz paracetamol z jedzeniem nie ma istotnego wpływu na maksymalne stężenie leku w osoczu oraz zakres wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu, dlatego produkt leczniczy Doreta może być przyjmowany niezależnie od posiłku.

### Dystrybucja

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  l). Z białkami osocza wiąże się w około 20%.

Paracetamol ulega dystrybucji do większości tkanek organizmu, z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Stosunkowo niewielka ilość (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Po podaniu doustnym tramadol ulega intensywnym przemianom metabolicznym. Około 30% dawki wydalą się w moczu w postaci niezmienionej, zaś 60% w postaci metabolitów.

Tramadol jest metabolizowany na drodze O-demetylacji (katalizowanej przez enzym CYP2D6), w wyniku czego powstaje metabolit M1, oraz na drodze N-demetylacji (katalizowanej przez CYP3A)

tworząc metabolit M2. M1 ulega dalszym przemianom poprzez N-demetylację oraz sprzężanie z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania w fazie eliminacji metabolitu M1 wynosi 7 godzin. M1 wykazuje działanie przeciwbólowe, które jest silniejsze od działania leku macierzystego. Stężenie M1 w osoczu jest kilkakrotnie mniejsze niż stężenie tramadolu, a wpływ kliniczny nie ulega zmianie pod wpływem podawania dawek wielokrotnych.

Paracetamol jest metabolizowany głównie w wątrobie, na drodze dwóch szlaków metabolicznych - sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Drugi ze szlaków może ulec szybkiemu wysyceniu przy dawkach większych niż terapeutyczne. Niewielka ilość paracetamolu (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P450, w wyniku czego powstaje aktywny produkt pośredni (*N*-acetylobenzochinonoimina), który w normalnych warunkach ulega szybkiej detoksykacji w reakcji ze zredukowanym glutationem i jest wydalana z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. W przypadku znacznego przedawkowania, ilość tego metabolitu zwiększa się.

### Eliminacja

Tramadol oraz jego metabolity wydalane są głównie przez nerki.

U osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu wynosi w przybliżeniu 2 do 3 godzin. U dzieci jest krótszy, a nieznacznie wydłużony u noworodków oraz pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol jest wydalany głównie w postaci metabolitów powstałych na drodze zależnego od dawki sprzężania z kwasem glukuronowym i siarkowym. Mniej niż 9% paracetamolu ulega wydalaniu w moczu w postaci niezmienionej. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania obu związków wydłuża się.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

Produkt złożony zawierający stałe dawki tramadolu i paracetamolu nie był poddawany badaniom przedklinicznym w celu oceny działania rakotwórczego, mutagennego oraz wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów otrzymujących doustnie produkt złożony zawierający tramadol oraz paracetamol, nie stwierdzono działania teratogennego, które można przypisać badanemu leкови.

Produkt złożony zawierający tramadol i paracetamol okazał się embriotoksyczny oraz fetotoksyczny u szczurów, przy podawaniu dawek toksycznych dla matki (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3-raza większych niż maksymalna dawka terapeutyczna u człowieka. Nie obserwowano działania teratogennego dla tej dawki. Toksyczny wpływ na zarodek i płód powoduje zmniejszenie masy ciała płodu oraz wzrost częstości występowania nadliczbowych żeber. Mniejsze dawki, powodujące słabsze działanie toksyczne na matkę (10/87 oraz 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nie miały toksycznego wpływu na zarodek oraz płód.

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały potencjału genotoksycznego tramadolu u ludzi.

Wyniki badań rakotwórczości tramadolu nie wskazują na obecność potencjalnego ryzyka u człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ tramadolu (przy bardzo dużych dawkach) na rozwój narządów, kostnienie oraz śmiertelność noworodków, który był związany z toksycznym wpływem na matkę. Nie stwierdzono wpływu na rozród oraz rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie wpłynęło to na płodność samców i samic.

Szerokie badania nie wykazały ryzyka genotoksycznego działania paracetamolu stosowanego w terapeutycznych (tj. nietoksycznych) dawkach.

Długookresowe badania prowadzone u szczurów i myszy nie wykazały potencjału onkogennego paracetamolu stosowanego w dawkach niewpływających toksycznie na wątrobę.

W badaniach na zwierzętach i w obszernym doświadczeniu dotyczącym stosowania u ludzi nie ma danych wskazujących na toksyczność reprodukcyjną produktu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian (E 470b)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza 3 mPas  
Hypromeloza 6 mPas  
Makrogol 400  
Polisorbat 80  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku  
Blister z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci z folii PVC/PVDC/Papier/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 oraz 100 tabletek powlekanych (blistry po 10 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 19609

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.2012 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.01.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.10.2024