

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doreta SR, 75 mg + 650 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku (*Tramadoli hydrochloridum*), co odpowiada 65,88 mg tramadolu oraz 650 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe do prawie białych po jednej stronie i jasnożółte po drugiej stronie, owalne, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki powlekane o długości około 20 mm i szerokości około 11 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Doreta SR wskazany jest w leczeniu objawowym bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

Stosowanie produktu leczniczego Doreta SR powinno ograniczać się do pacjentów, u których bóle o nasileniu umiarkowanym do dużego wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu (patrz także punkt 5.1) i którzy odnieśliby korzyści z zastosowania produktu o przedłużonym uwalnianiu zgodnie z oceną kliniczną lekarza prowadzącego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Stosowanie produktu leczniczego Doreta SR powinno ograniczać się do pacjentów, u których bóle o umiarkowanym do dużego natężeniu wymagają skojarzonego użycia tramadolu i paracetamolu. Ponadto produkt leczniczy Doreta SR powinien być stosowany tylko u pacjentów, którzy według oceny klinicznej lekarza prowadzącego odniosą korzyść z produktu o przedłużonym uwalnianiu.

Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od intensywności bólu i od indywidualnej wrażliwości pacjenta na ból. Ogólnie należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę o działaniu przeciwbólowym.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doreta SR to jedna do dwóch tabletek (odpowiadająca 75 mg lub 150 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg lub 1300 mg paracetamolu). W razie konieczności, można zastosować dawki dodatkowe, nie przekraczając łącznej ilości 4 tabletek (co odpowiada 300 mg chlorowodorku tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić co najmniej 12 godzin.

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

Pacjentom należy przepisać odpowiednią wielkość opakowania produktu Doreta SR, biorąc pod uwagę indywidualne potrzeby pacjentów, charakter leczonych chorób i możliwość niewłaściwego użycia.

#### Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doreta SR 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.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności 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 stosowanie produktu leczniczego Doreta SR jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając dostateczną ilością płynu. Tabletek nie wolno kruszyć ani rozgryzać.

#### Cele leczenia i zakończenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Doreta SR 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 SR u pacjentów leczonych inhibitorami monoaminooksydazy 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, pacjentów należy ostrzec, aby nie stosowali dawki większej niż zalecana oraz nie stosowali równocześnie innych leków zawierających paracetamol (w tym leków bez recepty) lub tramadolu chlorowodorek, bez nadzoru lekarza.**

**Przedawkowanie paracetamolu może u niektórych pacjentów powodować hepatotoksyczność, co może prowadzić do niewydolności wątroby lub zgonu.**

Doświadczenie po przedawkowaniu paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu wskazuje, że kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zwykle po 24 do 48 godzinach, a ich kulminacja następuje zwykle po 4 do 6 dniach. Nawet pacjenci bez objawów przedawkowania mogą wymagać długotrwałego monitorowania oraz leczenia, ze względu na ryzyko opóźnionego uszkodzenia wątroby.

Z uwagi na to, że produkt leczniczy Doreta SR jest produktem o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku przedawkowania wchłanianie będzie wydłużone. Maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić później, może wystąpić więcej niż jeden szczyt, a wysokie stężenia, szczególnie po dużych dawkach, mogą utrzymywać się przez kilka dni.

**W związku z tym, zwykle protokoły pobierania próbek i schematy leczenia stosowane w przypadku przedawkowania postaci paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu są nieodpowiednie.**

**Odtrutka powinna zostać podana jak najszybciej i powinna być dawkowana zgodnie z zaleceniami lokalnie wyznaczonego ośrodka (ośrodków), z którym należy się skontaktować w celu uzyskania porady (patrz punkt 4.9).**

Nie należy stosować produktu leczniczego Doreta SR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min).

Stosowanie produktu leczniczego Doreta SR u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (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 SR 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 wychwyty 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 SR 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 zaleca się jednoczesnego stosowania agonistów-antagonistów receptorów opioidowych (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.

#### 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.

#### 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.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Doreta SR 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 SR jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania 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, posoczną, 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 SR. Wielokrotne stosowanie produktu Doreta SR może prowadzić do wystąpienia OUD.

Wyższa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD.

Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Doreta SR 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 SR 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 SR 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.

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). Kiedy u pacjenta nie jest już konieczne leczenie opioidami, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki w celu uniknięcia objawów odstawiennych..

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.

#### 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 uśmierzania 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.

### 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 jednoczesne stosowanie z następującymi lekami:***

- *Nieselektywne inhibitory MAO*  
Ryzyko zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- *Selektywne inhibitory MAO-A*  
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO, ryzyko zespołu serotonergicznego: biegunka, tachykardia, nadmierne pocenie się, drżenie, dezorientacja, a nawet śpiączka.
- *Selektywne inhibitory MAO-B*  
Objawy pobudzenia ośrodkowego dające obraz zespołu serotonergicznego: 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 jednoczesnego 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 przeciwbólowe 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 jednoczesnego 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 innymi lekami obniżającymi próg drgawkowy (takimi jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokannabinol).
- Jednoczesne stosowanie w celach terapeutycznych tramadolu i leków serotonergicznymi, 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), *benzodiazepiny i barbiturany*: 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), barbiturany, benzodiazepiny, 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 SR z gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę lub zgon.
- Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne leki zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Doreta SR oraz *pochodnych kumaryny* (np. warfaryna) ze względu na przypadki zwiększenia u niektórych pacjentów INR z poważnym krwawieniem i wybroczynami.
- 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 SR jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne w tym tramadol, nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

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*

Ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży, tramadolu nie należy stosować w czasie 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 SR jest produktem złożonym zawierającym skojarzenie substancji czynnych, zawierającym tramadol, nie powinien być stosowany więcej niż jeden raz w okresie karmienia piersią, natomiast w innym przypadku należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem.

##### *Dane dotyczące paracetamolu*

Paracetamol przenika do mleka w ilościach, które nie mają znaczenia klinicznego. Według dostępnych, opublikowanych danych paracetamol nie jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią przez kobiety stosujące leki zawierające wyłącznie paracetamol.

##### *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**

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 ( $< 1/10\ 000$ ),
- nieznaną (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.

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

Częstość występowania działań niepożądanych wymieniono według klasyfikacji układów i narządów:

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	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		zespół serotoninowy
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, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność			czkawka
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	odcyny 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 SR 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, skurecz 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 podniecenie, 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.
- 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.

#### *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 SR 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 śpiączka, 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: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz bóle brzucha. 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 pacjentów, którzy zażyli potencjalnie toksyczną dawkę paracetamolu wynoszącą ponad 6 g (dorośli) lub 150 mg/kg (dzieci). Niektóre grupy pacjentów są bardziej narażone na toksyczne działanie paracetamolu, na przykład pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, przewlekłe nadużywający alkoholu, pacjenci niedożywieni lub pacjenci długotrwałe leczeni lekami indukującymi CYP450; dawka hepatotoksyczna jest niższa, około 100 mg/kg.

Uważa się, że nadmiar toksycznego metabolitu (zazwyczaj odpowiednio odtruwanego przez glutation po przyjęciu normalnych dawek paracetamolu), nieodwracalnie wiąże się z tkanką wątrobową.

Doświadczenie po przedawkowaniu paracetamolu o natychmiastowym uwalnianiu wskazuje, że kliniczne objawy uszkodzenia wątroby pojawiają się zwykle po 24 do 48 godzinach, a ich kulminacja następuje zwykle po 4 do 6 dniach. Ze względu na charakter postaci o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku przedawkowania produktu Doreta SR należy wziąć pod uwagę możliwość opóźnienia wystąpienia i kulminacji klinicznych objawów uszkodzenia wątroby.

### *Postępowanie w nagłych przypadkach*

- Pacjenta należy niezwłocznie przetransportować do placówki specjalistycznej.
- Należy podtrzymywać czynność oddechową i krążenie.
- 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 12 do 24 godzin. 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 sprowokowania wymiotów (jeśli jest przytomny) lub płukanie żołądka, jeśli jest to zgodne z aktualnie obowiązującymi krajowymi wytycznymi.

### *Postępowanie w przypadku przedawkowania paracetamolu*

Zasadnicze znaczenie w przypadku przedawkowania paracetamolu ma natychmiastowe leczenie. Pomimo braku wyraźnych wczesnych objawów, pacjenta należy pilnie skierować do szpitala, w celu uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej.

Z uwagi na to, że produkt leczniczy Doreta SR jest produktem o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku przedawkowania wchłanianie będzie wydłużone, maksymalne stężenie w osoczu może wystąpić później, może wystąpić więcej niż jeden szczyt, a wysokie stężenia, szczególnie po dużych dawkach, mogą utrzymywać się przez kilka dni.

**W związku z tym zwykle protokoły pobierania próbek i schematy leczenia stosowane w przypadku przedawkowania produktów o natychmiastowym uwalnianiu, w tym nomogram leczenia, są nieodpowiednie i leczenie należy dostosować do indywidualnych potrzeb.**

W przypadku potwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania, należy natychmiast skierować pacjenta na leczenie doraźne i specjalistyczną terapię, co powinno mieć miejsce nawet u pacjentów bez objawów przedawkowania, ze względu na ryzyko opóźnionego uszkodzenia wątroby. **Należy skontaktować się z miejscowo wyznaczonym(-ymi) ośrodkiem(-ami) w celu uzyskania porady dotyczącej zarządzania:**

- Ośrodek Kontroli Zatruc – Warszawa, ul. Piłsudskiego 33, 05-074 Halinów

- tel. 607 218 174; fax: 22 789 97 05; e-mail: [okzit@burdpi.pol.pl](mailto:okzit@burdpi.pol.pl)
- Pomorskie Centrum Toksykologii, ul. Kartuska 4/6, 80-104 Gdańsk  
tel./fax (058) 682 19 39; (058) 682 57 67; e-mail: [pct@pctox.pl](mailto:pct@pctox.pl)
  - Ośrodek Informacji Toksykologicznej, Oddział Toksykologii im. dr Wandy Błęńskiej  
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań  
tel./fax: 061- 224 52 65; e-mail: [oit.poznan@op.pl](mailto:oit.poznan@op.pl)
  - Pracownia Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel./fax: 012 – 424 83 56 lub 57; e-mail: [oit@cm-uj.krakow.pl](mailto:oit@cm-uj.krakow.pl)

Jeśli jest to wskazane w krajowych wytycznych dotyczących leczenia, należy podać węgiel leczniczy. Pierwszą dawkę powinna zostać podana jak najszybciej po prezentacji, a kolejną 4-6 godzin po pierwszej dawce.

We wszystkich przypadkach, w których wiadomo lub podejrzewa się przedawkowanie  $\geq 10$  g paracetamolu (lub  $\geq 150$  mg/kg masy ciała u dzieci), lub gdy dawka nie jest znana, należy natychmiast rozpocząć leczenie odtrutką (zwykle N-acetylocysteiną (NAC)), niezależnie od początkowego stężenia paracetamolu w surowicy, ponieważ stężenie paracetamolu w surowicy w przypadku ostrego przedawkowania produktu Doreta SR o przedłużonym uwalnianiu może osiągnąć szczyt do 24 godzin po spożyciu.

Jeżeli leczenie zgodnie z krajowo obowiązującymi wytycznymi wymaga wprowadzenia NAC w niższej dawce progowej (np. 6 g), należy przestrzegać tych zaleceń.

W przypadku spożycia  $< 10$  g paracetamolu i znanego czasu od spożycia, należy pobrać wiele próbek surowicy paracetamolu w odpowiednich odstępach czasu (np. 4, 6 i 8 godzin po spożyciu). Jeśli stężenie paracetamolu w surowicy jest nadal wykrywalne, należy rozważyć przeprowadzenie dalszych próbek. Leczenie odtrutką (zwykle N-acetylocysteiną) należy rozpocząć, jeśli stężenie s-paracetamolu przekracza 650  $\mu\text{mol/l}$  po 4 godzinach, 450  $\mu\text{mol/l}$  po 6 godzinach, 325  $\mu\text{mol/l}$  po 8 godzinach lub 160  $\mu\text{mol/l}$  po 12 godzinach i 18 godzin po spożyciu.

Jeśli czas od spożycia jest nieznany lub nie można uzyskać stężenia paracetamolu w surowicy w ciągu 8 godzin od przedawkowania, zaleca się rozpoczęcie leczenia odtrutką (zwykle N-acetylocysteiną) bez czekania na pojawienie się stężenia paracetamolu w surowicy.

Leczenie N-acetylocysteiną powinno zostać wydłużone poza pierwszy 21-godzinny schemat leczenia NAC, jeśli poziom paracetamolu utrzymuje się powyżej granicy wykrywalności (lub powyżej 10 mg/l), lub jeśli ALT wzrasta (powyżej 100 U/l) i powinno być kontynuowane, aż paracetamol spadnie poniżej granicy wykrywalności (lub 10 mg/l), a ALT spadnie poniżej 100 U/l.

Antidotum powinno być dawkowane zgodnie z zaleceniami miejscowego ośrodka informacji o zatruciach:

- Ośrodek Kontroli Zatruc – Warszawa, ul. Piłsudskiego 33, 05-074 Halinów  
tel. 607 218 174; fax: 22 789 97 05; e-mail: [okzit@burdpi.pol.pl](mailto:okzit@burdpi.pol.pl)
- Pomorskie Centrum Toksykologii, ul. Kartuska 4/6, 80-104 Gdańsk  
tel./fax (058) 682 19 39; (058) 682 57 67; e-mail: [pct@pctox.pl](mailto:pct@pctox.pl)
- Ośrodek Informacji Toksykologicznej, Oddział Toksykologii im. dr Wandy Błęńskiej  
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań  
tel./fax: 061- 224 52 65; e-mail: [oit.poznan@op.pl](mailto:oit.poznan@op.pl)
- Pracownia Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych  
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków  
tel./fax: 012 – 424 83 56 lub 57; e-mail: [oit@cm-uj.krakow.pl](mailto:oit@cm-uj.krakow.pl)

#### *Postępowanie w przypadku przedawkowania tramadolu*

Należy zastosować środki wspomagające, takie jak utrzymanie drożności dróg oddechowych i utrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Nalokson należy stosować w celu odwrócenia depresji oddechowej, napady można kontrolować przy pomocy diazepamu. Należy wziąć pod uwagę

przedłużone uwalnianie tramadolu zawartego w produkcie Doreta SR (tzn. może być konieczne powtarzanie dawek). W razie potrzeby należy zastosować inne środki wspomagające.

Tramadol jest usuwany z surowicy za pomocą hemodializy lub hemofiltracji w minimalnym stopniu. Dlatego też, leczenie ostrego zatrucia produktem Doreta SR za pomocą samej hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednie do detoksykacji.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, inne opioidy w połączeniu z nie-opioidowymi lekami przeciwbólowymi; kod ATC: N02AJ13.

#### ***Leki przeciwbólowe***

Tramadol jest opioidowym lekiem przeciwbólowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nioselektywnym 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.

#### **Mechanizm działania**

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

Produkt leczniczy Doreta SR 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.

Badania farmakokinetyki u zdrowych ochotników otrzymujących pojedyncze oraz wielokrotne dawki doustne skojarzenia tramadolu z paracetamolem (w postaci o natychmiastowym uwalnianiu) 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 paracetamol ulega szybkiemu i niemal całkowitemu wchłonięciu.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki i po podaniu wielokrotnym produktu leczniczego Doreta SR na czczo, maksymalne stężenie tramadolu i O-desmetylo-tramadolu występowało w ciągu około 4,5 godziny. Paracetamol po podaniu doustnym szybko się wchłaniał osiągając maksymalne stężenie w ciągu około 30 minut po podaniu.

W przypadkach, gdy badano skojarzenie tramadolu chlorowodoru z paracetamolem w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawane na czczo, maksymalne stężenie w osoczu tramadolu, O-desmetylo tramadolu i paracetamolu ( $C_{max}$ ) oraz narażenie (AUC) podczas przyjmowania takich samych dawek w dwunastogodzinnych odstępach (tj. tramadolu chlorowodorek + paracetamol w dawce 37,5 mg + 325 mg w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu podawane co 6 godzin i tramadolu chlorowodorek + paracetamol w dawce 75 mg + 650 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawane co 12 godzin) były porównywalne i obie postaci mogą być stosowane zamiennie. Podawanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu powoduje mniejsze wahania stężenia w osoczu w porównaniu do tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

Doustne podanie produktu leczniczego Doreta SR z jedzeniem nie ma klinicznego wpływu na maksymalne stężenie w osoczu oraz zakres wchłaniania zarówno tramadolu, jak i paracetamolu. Produkt leczniczy Doreta SR 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. Hamowanie jednego lub dwóch typów izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6 zaangażowanych w metabolizm tramadolu może oddziaływać na stężenie tramadolu w surowicy krwi lub jego aktywnego metabolitu. 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.

W porównaniu do osób dorosłych okres półtrwania paracetamolu 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.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Doreta SR na czczo, średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił odpowiednio 6,4 godziny dla tramadolu i 6,9 godziny dla paracetamolu.

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

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-rza 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 obserwowano wpływu na płodność samców ani samic szczurów.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana  
Hypromeloza (typ 2208, 100 mPas)  
Kopowidon  
Kroskarmeloza sodowa  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Sodu stearylofumaran

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350  
Talk

## **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, 50, 60, 90 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

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 22895

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.12.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.07.2021 r.

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

05.10.2024