

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Дорета SR 75 mg/650 mg таблетки с удължено освобождаване
Doreta SR 75 mg/650 mg prolonged-release tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Именен лист за регистрация на продукта - Приложение 1	
Имен Рес. №	20110713
Регистрация №	38262 / 23-06-2017
Свидетелство №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 75 mg трамадолов хидрохлорид (*tramadol hydrochloride*), еквивалентен на 65,88 mg трамадол (*tramadol*), и 650 mg парацетамол (*paracetamol*).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Таблетките с удължено освобождаване са овални, двуслойни филмирани таблетки, бели до почти бели от едната страна и бледожълти от другата страна, с черни петънца (дължина: около 20 mm, ширина: около 11 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таблетките с удължено освобождаване Дорета SR са показани за симптоматично лечение на умерена до силна болка при възрастни и юноши над 12 години.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши (12 години и повече)

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

Дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на съответния пациент. По правило трябва да се подбира най- ниската ефективна доза за аналгезия.

Препоръчва се начална доза от една до две таблетка Дорета SR (еквивалентни на 75 mg или 150 mg трамадолов хидрохлорид и 650 mg или 1300 mg парацетамол). При необходимост може да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 4 таблетки дневно (еквивалентни на 300 mg трамадолов хидрохлорид и 2600 mg парацетамол).

Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 12 часа.

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



продължително лечение с Дорета SR, в резултат от характера и тежестта на заболяването, е необходимо внимателно, редовно проследяване на пациента (с прекъсване на лечението, ако е възможно) за оценка на необходимостта от продължително лечение.

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с чернодробна недостатъчност елиминацията на трамадол е забавена. При тези пациенти трябва внимателно да се обмисли удължаване на дозовия интервал, според изискванията на пациента (виж точка 4.4). Поради наличието на парацетамол, Дорета SR не бива да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Начин на приложение

За перорално приложение.

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

4.3 Противопоказания

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

Остра интоксикация с алкохол, хипнотици, централно-действащи аналгетици, опиати или психотропни лекарства.

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

Тежко чернодробно увреждане.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

- При възрастни и юноши над 12 годишна възраст не трябва да бъде превишавана дозата от 4 таблетки Дорета SR.
За избягване на непреднамерено предозиране, пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не превишават препоръчаната доза и да не приемат едновременно други парацетамол (включително без рецепта) или трамадолов хидрохлорид-съдържащи продукти, без да са се посъветвали с лекар.
- При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min) не се препоръчва употребата на Дорета SR.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане Дорета SR не трябва да бъде използван (вж. точка 4.3). Опасността от предозиране на парацетамол е по-голяма при пациенти с нецирозно алкохолно чернодробно заболяване. При умерено нарушение е необходимо



внимателно обмисляне на възможността за удължаване на интервала между отделните дози.

- Дорета SR не се препоръчва при тежка дихателна недостатъчност.
- Трамадол не е подходящ за заместващо лечение при пациенти с опиатна зависимост. Въпреки, че е опиоиден агонист, трамадол не може да потисне симптомите на морфинова зависимост.
- Съобщавани са случаи на конвулсии при пациенти, лекувани с трамадол, склонни към гърчове или приемащи други лекарства, които понижават прага на поява на гърчове, особено селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин, трициклични антидепресанти, антипсихотици, централно-действащи аналгетици или локални анестетици. Пациентите с контролирана епилепсия или склонни към гърчове, трябва да бъдат лекувани с Дорета SR само в случай на абсолютна необходимост. Случаи на гърчове са съобщавани при пациенти, приемали трамадол в препоръчаните дози. Рискът може да бъде повишен при превишаване на препоръчаната доза трамадол над горната граница.
- Едновременната употреба на опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) не се препоръчва (виж точка 4.5).

Предпазни мерки при употреба

Толеранс и физическа и /или психическа зависимост може да се развият, дори при прием в терапевтични дози. Клиничната необходимост от лечение с аналгетици трябва да бъде редовно ревизирана (виж точка 4.2). При пациенти с опиатна зависимост и при пациенти с анамнеза за лекарствена злоупотреба или зависимост, лечението трябва да е краткосрочно и под лекарско наблюдение.

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

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

В терапевтични дози и при краткосрочно лечение, може да настъпят симптоми на отнемането, подобни на тези при спирането на опиати (вж. точка 4.8). Симптомите на отнемане могат да бъдат избегнати чрез внимателно следене при прекъсване на терапията, особено при продължителна такава. Рядко са съобщавани случаи на зависимост и злоупотреба (вж. точка 4.8).

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременната употреба е противопоказана при:

- **Неселективни МАО-инхибитори:**
риск от серотонинергичен синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.
- **Селективни А-МАО-инхибитори:**
екстраполация от неселективни МАО-инхибитори, риск от серотонинергичен синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.
- **Селективни-В МАО-инхибитори:**
симптоми на централно възбуждане, напомнящи на серотонинергичен синдром: диария, тахикардия, изпотяване, треперене, объркване, дори кома.



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

Едновременна употреба не се препоръчва:

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

Едновременна употреба, която трябва да бъде взета под внимание

- Трамадол може да индуцира конвулсии и да повиши потенциала на селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонин норепринефин (SNRIs), трициклични антидепресанти, антипсихотици и други понижавачи гърчовият праг медицински продукти (напр. бупропион, миртазапин, тетраhydroканабинол) да предизвикват конвулсии.
- Едновременното терапевтично приложение на трамадол и серотонинергични лекарства като, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонин норепринефин (SNRIs), МАО-инхибитори (виж точка 4.3), трициклични антидепресанти и миртазапин могат да причинят серотонинова токсичност. Серотонинов синдром е вероятен ако има наличие на някой от следните симптоми:
 - Спонтанни спазми
 - Индуцируеми или очни спазми с възбуда или изпотяване
 - Тремор или хиперрефлексия
 - Хипертония и температура на тялото $> 38^{\circ}\text{C}$ и индуцируеми или очни спазми.Прекратяването на приема на серотонинергични лекарства обикновено води до бързо подобряване. Лечението зависи от типа и сериозността на симптомите.
- **Други опиоидни деривати** (включително антигусивни лекарствени продукти и заместителна терапия), **бензодиазепини** и **барбитурати**: повишен риск от респираторна депресия, които могат да бъдат фатални в случаите на предозиране.
- **Други депресанти на централната нервна система**, като други опиоидни деривати (включително антигусивни лекарства и заместителна терапия), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невролептици, централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти, талидомид и баклофен. Тези активни вещества могат да предизвикат повишаване на централната депресия. Повлияването на концентрацията може да направи шофирането на превозни средства и използването на машини опасно.
- Необходимо е повишено внимание при едновременното лечение с Дорета SR и **кумаринови деривати** (напр. варфарин), поради съобщения при някои пациенти за повишен INR с обилни кръвоизливи и екхимози.
- При ограничен брой проучвания пре-или постоперативното приложение на антиеметичния 5-HT₃ антагонист **ондансетрон** увеличава нуждите от трамадол при пациенти с постоперативна болка.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



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

Данни относно парацетамол:

Епидемиологичните проучвания при бременни жени не са показали вредни ефекти на парацетамол, прилаган в препоръчаните дози.

Данни относно трамадол:

Трамадол не трябва да се използва по време на бременност, тъй като няма достатъчно данни за оценка на безопасността на трамадол при бременни жени.

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

Кърмене

Тъй като Дорета SR е фиксирана комбинация от активни вещества, включваща трамадол, той не трябва да се прилага повече от веднъж по време на кърмене или алтернативно кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с трамадол.

Данни относно парацетамол:

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

Данни относно трамадол

Трамадол и неговите метаболити се откриват в малки количества у кърмата при човек. Кърмачето може да приеме 0,1% от дозата, приета от майката. Трамадолов хидрохлорид не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Повечето пост-маркетингови проучвания не предполагат трамадол да има ефект върху фертилитета.

Проучвания върху животни не са показали трамадол да има ефект върху фертилитета.

Няма проведени проучвания върху ефекта на комбинацията трамадол/ парацетамол върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечение с Дорета SR са класифицирани в следните групи по реда на честотата:

- Много чести ($\geq 1 / 10$)
- Чести ($\geq 1 / 100$ до $<1 / 10$)
- Нечести ($\geq 1 / 1\,000$ до $<1 / 100$)
- Редки ($\geq 1 / 10\,000$ до $<1 / 1\,000$)



- Много редки (<1 / 10 000)
- С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

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

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

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

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Метабо- литни и хранител- ни нарушения						хипогли- кемия
Психични нарушения		състояние на обърканост, промени в настроението тревожност, нервност, еуфорично настроение, нарушения на съня	депресия, халюцина- ции, кошмарни сънища, амнезия	лекарстве- на зависимост	злоупотре- ба*	
Наруше- ния на нервната система	замаяност, сънливост	главоболие, треперене	неволни съкращения на мускулите, парестезии,	атаксия, конвулсии, синкоп		
Наруше- ния на очите				замъглено зрение		
Наруше- ния на ухото и лабиринта			тинитус			
Сърдечни нарушения			палпитации, тахикардия, аритмия			
Съдови нарушения			хипертония, горещи вълни			
Респира- торни, гърдни и медиастин- ални нарушения			диспнея			
Стомашно- чревни нарушения	гадене	повръщане, запек, сухота в устата, диария, коремна	дисфагия, мелена			



		болка, диспепсия, флатуленция (газове)				
Наруше- ния на кожата и подкож- ната тъкан		хиперхидроза сърбеж	кожни реакции (напр. обрив, уртикария)			
Наруше- ния на бъбреците и пикочните пътища			албумин- урия, микционни нарушения (дизурия и ретенция на урината)			
Общи наруше- ния и ефекти на мястото на приложе- ние			втрисане, гърдна болка			
Изледва- ния			повишава-не на трансами- назите			

* Докладвани при пост-маркетингово проучване.

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

Трамадол

- Ортостатична хипотония, брадикардия, колапс (трамадол).
- При пост-маркетинговото проследяване на трамадол са наблюдавани редки случаи на промяна на ефекта на варфарин, включително повишение на протромбиновото време.
- Редки: алергични реакции с дихателни симптоми (напр. диспнея, бронхоспазм, хрипове, ангионевротичен оток) и анафилаксия.
- Редки: промени на апетита, двигателна слабост и потискане на дишането.
- Психически нежелани реакции могат да се появят след прилагане на трамадол, като варират индивидуално по интензитет и характер (в зависимост от личността и продължителността на прием на лекарството). Те включват промени в настроението (обикновено въодушевление, понякога дисфория), промени в активността (обикновено потискане, понякога увеличение) и промени в познавателния и сетивен капацитет (напр. нарушения на поведението и възприятията).
- Съобщавани са и случаи на влошаване на астма, въпреки че причинно-следствената връзка не е установена.
- Възможна е появата на симптоми наотнемане, подобни на тези при опиатната зависимост, като: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, тремор и стомашно-чревни симптоми. Други симптоми, наблюдавани много рядко при рязкото спиране на трамадолов хидрохлорид са: пристъпи на паника, силна тревожност, халюцинации, парастезии, тинитус и необичайни симптоми от страна на ЦНС.

Парацетамол

- Нежеланите реакции на парацетамол са редки, но може да се появи свръхчувствителност, включително кожен обрив. Съобщавани са случаи на кръвна дискразия, включително



тромбоцитопения и агранулоцитоза, но не винаги е установена причинно-следствена връзка с парацетамол.

- Съществуват и няколко съобщения, които предполагат, че парацетамол може да доведе до хипопротромбинемия, при прием с варфарин-подобни съединения. В други проучвания протромбиновото време не е било променено.
- Много редки случаи на сериозни кожни обриви са докладвани.

Съобщаване на нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

Симптоми на предозиране с трамадол

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

Симптоми на предозиране с парацетамол

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

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

Спешно лечение:

- Незабавно настаняване в специализирано отделение.
- Поддържане на дихателната и циркулаторна функция.
- Преди започване на лечението е необходимо възможно най-бързото вземане на кръвна проба за установяване на плазмените концентрации на парацетамол и трамадол, както и за провеждането на чернодробни изследвания.
- Необходимо е провеждането на чернодробни изследвания в началото (при предозирането) и по-късно на всеки 24 часа. Обикновено се наблюдава повишаване на чернодробните ензими (ASAT, ALAT), които се нормализират след една или две седмици.
- Необходимо е изпразване на стомах, чрез предизвикване на повръщане (когато пациентът е в съзнание) или стомашна промивка.
- Необходимо е предприемането на поддържащи мерки за поддържане проходимостта на дихателните пътища, както и поддържане на сърдечносъдовата функция; като за обратното



развитие на респираторната депресия е необходимо прилагането на налоксон; припадъците (гърчовете) може да бъдат овладяни с диазепам.

- Трамадол се елиминира минимално от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Ето защо, лечението на острата интоксикация с Дорета SR само с хемодиализа или хемофилтрация е неподходящо.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици, други опиати, АТС код: N02AX52

Аналгетици.

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

Механизъм на действие

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Трамадол се прилага в рацемична форма, като [-] и [+] форми на трамадол и неговият метаболит M1 са установими в кръвта. Въпреки, че трамадол се абсорбира бързо след приложение, неговата абсорбция е по-бавна (и неговия полуживот е по-дълъг) от тази на парацетамол.



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

Абсорбция:

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

След перорално приложението абсорбция на парацетамол е бърза и почти пълна.

След еднократно и многократно приложение на доза Дорета SR на гладно, пикова плазмена концентрация на трамадол на трамадол и О-дезметил се постигат за около 4,5 часа.

Пероралната абсорбцията на парацетамол е бърза с пикови плазмени концентрации, постигнати за около 30-та минута след приложение.

При оценка на трамадол хидрохлорид / парацетамол с незабавно освобождаване и таблетки с удължено освобождаване, прилагани на гладно, се установява, че пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и експозицията (AUC) на трамадол, О-дезметил трамадол и парацетамол на същата доза, прилагана в рамките на 12-часов интервал (т.е. трамадолов хидрохлорид / парацетамол 37.5 mg / 325 mg таблетки с незабавно освобождаване, прилагани на всеки 6 часа, и трамадолов хидрохлорид / парацетамол и 75 mg / 650 mg таблетки с удължено освобождаване, прилагани на всеки 12 часа) са еквивалентни и те могат да се използват взаимозаменяемо. Прилагането на таблетки с удължено освобождаване причинява по-малко чести промени в плазмената концентрация в сравнение с приложение на таблетки с незабавно освобождаване.

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

Разпределение:

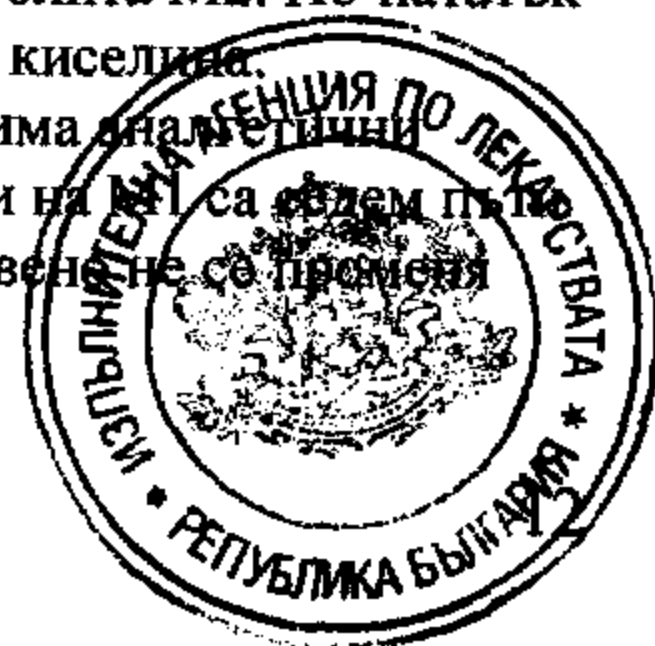
Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

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

Метаболизъм:

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

Трамадол се метаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима CYP2D6) до метаболита M1 и чрез N-деметиране (катализирано от CYP3A) до метаболита M2. По-нататък M1 се метаболизира чрез N-деметиране и конюгиране с глюкуроновата киселина. Плазменият елиминационен полуживот на M1 е 7 часа. Метаболитът M1 има фармакологични свойства и е по-мошен от изходното лекарство. Плазмените концентрации на M1 са след пик по-ниски от тези на трамадол, като приноса към клиничния ефект обикновено не се променя при многократно приложение.



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

Елиминирание:

Трамадол и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците.

Сравнене със стойности, наблюдавани при възрастни, полуживотът на парацетамол е по-кратък при деца и леко удължен при новородени и пациенти с цироза. Парацетамол се елиминира основно чрез дозо-зависимо образуване на глюко- и сулфо-конюгирани производни. По-малко от 9% парацетамол се екскретира непроменен в урината.

При бъбречна недостатъчност, полуживотът на двете съставки е удължен.

След еднократно прилагане на доза Дорета SR на гладно, средният елиминационен полуживот е 6,4 часа и 6,9 часа за трамадол и парацетамол, съответно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

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

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



Проучванията при животни и значителния опит при човека не са показали наличие на данни за репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Прежелатинизирано царевично нишесте

Хипромелоза (тип 2208, 100 mPa.s)

Коповидон

Кроскармелоза натрий

Жълт железен оксид (E172)

Микрокристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Натриев стеарил фумарат

Филмово покритие

Поли (винилов алкохол)

Макрогол 3350

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (PVC/PVDC фолио, Alu фолио): 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 таблетки с удължено освобождаване в кутия.

Защитен от деца блистер (PVC/PVDC бяло фолио, хартия/ Alu фолио): 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 таблетки с удължено освобождаване в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150413

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

Дата на отрво разрешаване: 07.12.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

