

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ Doreta 37,5 mg/325 mg filmom obložena tableta
Tramadol hidroklorid/Paracetamol 37,5 mg/325 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadol hidroklorida, što odgovara 32,94 mg tramadola i 325 mg paracetamola.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Tablete su žutosmeđe boje, ovalne i lagano izbočene.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Doreta tablete su namijenjene za simptomatsko liječenje srednje jakih do jakih bolova.

Lijek Doreta se upotrebljava samo za bolesnike sa srednje jakim do jakim bolovima, ako ljekar smatra da trebaju kombinaciju tramadola i paracetamola (pogledajte i poglavlje 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek Doreta se upotrebljava samo za bolesnike sa srednje jakim do jakim bolovima, ako ljekar smatra da trebaju kombinaciju tramadola i paracetamola.

Dozu treba individualno prilagoditi s obzirom na jakost boli i bolesnikovu reakciju. Općenito treba izabrati najnižu djelotvornu dozu za analgeziju.

Ukupna doza od 8 tableta (ekvivalent 300 mg tramadol hidroklorida i 2600 mg paracetamola) dnevno ne smije se prekoračiti. Interval doziranja ne smije biti manji od šest sati.

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina)

Kao početna doza preporučuju se 2 tablete lijeka Dorete. Dodatna doza se može uzeti po potrebi ali ne više od 8 tableta (što odgovara 300 mg tramadol hidroklorida i 2600 mg paracetamola) na dan. Između pojedinih doza ne smije proći manje od 6 sati.

Lijek Doreta se nikako ne smije uzimati dulje nego što je nužno (pogledajte i poglavlje 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza). Ako je zbog prirode i težine bolesti potrebna višekratna primjena lijeka ili dugotrajno liječenje lijekom Doretom, bolesnika treba pažljivo i redovito pratiti (s prekidima liječenja kad je to moguće), kako bismo ustanovili treba li nastaviti s liječenjem.

Pedijatrijska populacija

U djece mlađe od 12 godina nije dokazana djelotvorna i neškodljiva primjena lijeka Dorete. Zato ne preporučujemo liječenje Doretom u toj skupini bolesnika.

Stariji bolesnici

Prilagođavanje doze obično nije potrebno kod bolesnika u dobi do 75 godina bez klinički manifestne insuficijencije jetre ili bubrega. Kod bolesnika starijih od 75 godina eliminacija može biti produljena. Stoga, ako je potrebno, interval između doziranja se može produljiti u skladu s potrebama pojedinog bolesnika.

Renalna insuficijencija/Dijaliza

Eliminacija tramadola je odgođena kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Kod tih bolesnika treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja u skladu s potrebama pojedinog bolesnika.

Smanjena funkcija jetre

Eliminacija tramadola je odgođena kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Kod tih bolesnika treba pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja prema potrebama svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zbog prisustva paracetamola, Doreta ne treba primjenjivati kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba progutati cijele i s dovoljnom količinom tekućine.

Ciljevi liječenja i prekid

Prije početka liječenja lijekom Doreta, zajedno s bolesnikom potrebno je dogovoriti strategiju liječenja uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tokom liječenja treba postojati čest kontakt između liječnika i pacijenta kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid i prilagodio doziranje ako je potrebno. Kada pacijentu više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, treba razmotriti mogućnost hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ljekovite supstance ili bilo koju pomoćnu supstancu (pogledajte poglavlje 6.1).
- Akutno trovanje alkoholom, lijekovima za spavanje, analgeticima s centralnim djelovanjem, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- Lijek Doretu ne smiju uzimati bolesnici koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) ili su ih prestali uzimati prije manje od dva tjedna (pogledajte poglavlje 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Epilepsija koja nije kontrolisana terapijom (pogledajte poglavlje 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja:

- Najveća doza u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina ne smije premašiti 8 tableta lijeka Dorete na dan. Kako ne bi došlo do nenamjernog predoziranja, bolesnike treba upozoriti da ne prekoračuju preporučenu dozu te neka istovremeno ne uzimaju nikakav drugi lijek koji sadržava paracetamol (uključujući lijekove koji se dobivaju bez recepta) ili tramadol hidroklorid bez savjetovanja sa ljekarom.
- Kod teškog oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije preporučljivo uzimanje lijeka Dorete.
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije ne smiju uzimati lijek Doretu (pogledajte poglavlje 4.3). Rizik za predoziranje paracetamolom je veći u bolesnika s necirotičnom alkoholnom bolesti jetre. Kod umjerenog oštećenja funkcije jetre treba brižno razmisliti o produljivanju vremena između dviju doza.
- Primjena lijeka Dorete nije preporučljiva kod teškog oštećenja funkcije dišnih organa.
- Tramadol nije prikladan kao nadomjestak za bolesnike ovisne o opioidima. Iako je opioidni antagonist, ne može spriječiti morfinske simptome ustezanja.
- Izvještavali su o napadajima grčeva u bolesnika koji su bili liječeni tramadolom te su bili osjetljivi za epileptičke napadaje ili su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag za nastanak konvulzija, prije svega selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike koji djeluju centralno ili lokalne anestetike. Bolesnici koji se liječe od epilepsije ili oni koji su osjetljivi za napadaje konvulzija, smiju se liječiti Doretom samo u nužnim slučajevima. O pojavi konvulzija izvještavali su i u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati kada doze tramadola premašuju preporučenu gornju granicu doziranja.
- Ne preporučuje se istovremena primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) s kombinacijom tramadola i paracetamola (vidjeti dio 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu uzrokovati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući središnju apneju za vrijeme spavanja (CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Korištenje opioida povećava rizik od CSA-a na način koji ovisi o dozi. U pacijenata koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze opioida.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, potencijalno životno opasno stanje, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima ili sam tramadol (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je istovremeno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima klinički opravdano, preporuča se pažljivo promatranje bolesnika, osobito tokom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma. Prestanak uzimanja serotonergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja.

CYP2D6 metabolizam

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisivanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afričko/etiopska	29%
afroamerička	3.4% to 6.5%
azijska	1.2% to 2%
bjelačka	3.6% to 6.5%
grčaka	6.0%
mađarska	1.9%
sjevernoevropska	1% to 2%

Postoperativna primjena u djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi faktori mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu povremeno uzrokovati reverzibilnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde koja zahtijeva praćenje i nadomjesnu terapiju glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaka bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, nizak krvni pritisak, ekstremni umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Mjere opreza

Rizik od istovremene primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova.

Istovremena primjena lijeka Dorete i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom ili smrću. Zbog ovih rizika, istovremeno

propisivanje s takvim sedativnim lijekovima mora biti ograničeno na bolesnike za koje alternativne mogućnosti i liječenja nisu moguće.

Ako se lijek Doreta odluči propisati istovremeno sa sedativnim lijekovima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje of the concomitant liječenja mora biti što je kraće moguće.

Slučajevi metaboličke acidoze s visokim anionskim jazom (HAGMA) zbog piroglutaminske acidoze zabilježeni su u bolesnika s teškom bolešću poput teškog oštećenja bubrega i sepse ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam) koji su liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi duže vrijeme ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA uzrokovanu piroglutaminskom acidozom, preporučuje se hitan prekid uzimanja paracetamola i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za identifikaciju piroglutaminske acidoze kao temeljnog uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim faktorima rizika.

Pacijenti bolesnici se moraju pažljivo motriti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Zbog toga, izrazito se preporučuje da se informira bolesnik i njegov njegovatelj o svjesnosti o tim simptomima (vidjeti dio 4.5.)

Poremećaj tolerancije i ovisnosti o opioidima (zlorporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost i poremećaj uzimanja opioda (OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioda kao što je Doreta. Ponovljena primjena Dorete može dovesti do OUD-a. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidima mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlorporaba ili namjerna zlorporaba Dorete može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom poviješću (roditelji ili braća i sestre) poremećaja ovisnosti o drogama (uključujući poremećaj ovisnosti o alkoholu), u trenutačnih konzumenata duhana ili pacijenata s osobnom poviješću drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja Doretom i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan prekida (vidjeti dio 4.2). Prije i tijekom liječenja pacijenta također treba informirati o rizicima i znakovima OUD-a. Ako se pojave ovi znakovi, bolesnike treba savjetovati da se jave svom liječniku.

Pacijentima će trebati nadzirati znakove traženja droga (npr. prerano traženje dopune). To uključuje pregled istodobnih opioda i psihoaktivnih lijekova (poput benzodiazepina). Za pacijente sa znakovima i simptomima OUD-a treba razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Lijek Doretu moramo oprezno primjenjivati u bolesnika ovisnih o opioidima, bolesnika s ozljedama glave, bolesnika koji su skloni konvulzivnim poremećajima, bolesnicima s poremećajima funkcije žučnog trakta, bolesnika u šoku, s poremećajima svijesti nepoznatog uzroka, s oštećenjima funkcije centra za disanje ili dišne funkcije te u bolesnika s povišenim intrakranijalnim pritiskom.

Prevelike doze paracetamola mogu u nekih bolesnika djelovati toksično na jetru.

Simptomi zbog reakcija ustezanja, slično simptomima kod ustezanja opijata mogu se pojaviti čak i kod terapijskih doza te kod kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Simptomi ustezanja mogu se izbjeći postupnim smanjivanjem doze u vrijeme prekida, osobito nakon dugih razdoblja liječenja. Rijetko su prijavljeni slučajevi ovisnosti i zlorporabe (vidjeti dio 4.8).

Jedna od studija navodi da je upotreba tramadola tokom opšte anestezije enfluranom i dušikovim oksidom povećala mogućnost sjećanja na događaje za vrijeme operacije. Sve dok na raspolaganju ne budu bile dodatne informacije, primjenu tramadola kod takve anestezije treba izbjegavati.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istovremena primjena sa sljedećim lijekovima:

- *neselektivnim inhibitorima MAO*
Rizik za pojavu serotoniniskog sindroma (dijareja, tahikardija, znojenje, tresenje, smušenost, čak i koma);
- *selektivnim inhibitorima MAO-A*
Ekstrapolacija iz neselektivnih inhibitora MAO
Rizik za pojavu serotoniniskog sindroma (proljevanje, tahikardija, znojenje, tresenje, smušenost, čak i koma);
- *selektivnim inhibitorima MAO-B*
Simptomi uzbuđivanja centralnog nervnog sistema koji podsjećaju na serotoniniski sindrom (dijareja, tahikardija, znojenje, tresenje, smušenost, čak i koma).

Ako je bolesnik prije kratkog vremena bio liječen inhibitorima MAO, prije početka liječenja tramadolom treba pričekati dvije sedmice.

Ne savjetujemo istovremenu primjenu:

- *s alkoholom*
Alkohol pojačava sedativni učinak opioidnih analgetika.
Zbog uticaja na budnost, vožnja ili upotreba mašina može biti opasna.
Zato je potrebno izbjegavati pijenje alkoholnih pića i uzimanje lijekova koji sadrže alkohol;
- *s karbamazepinom i drugim enzimskim induktorima*
Rizik od smanjene efikasnosti i kraćeg trajanja djelovanja zbog smanjene plazma koncentracije tramadola.
- *s opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom)*
Zbog kompetitivnog vezanja antagonista na receptore smanjuju analgetički učinak i jer se pojavljuje rizik za pojavu sindroma ustezanja.

Istovremena primjena koju treba uzeti u obzir:

- Tramadol može prouzročiti konvulzije i povećati potencijal za izazivanje konvulzija selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonin-norepinefrina (SNRI), tricikličkih antidepressiva, antipsihotika i lijekova koji mogu sniziti granični prag za napadaje (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabiol).
- Istovremena terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonin-norepinefrina (SNRI), MAO inhibitori (vidjeti dio 4.3), Triciklički antidepressivi i mirtazapin mogu uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje koje je potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Drugi opioidni derivati (uključujući antitusike i supstitucijska liječenja): povećani rizik za respiratornu depresiju koja može biti smrtonosna u slučaju predoziranja.
- Ostali depresori središnjeg nervnog sistema, kao što su drugi derivati opioida (uključujući antitusike i supstitucijska liječenja), drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepressivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, središnje djelujući antihipertenzivni lijekovi, talidomid i baklofen. Ove djelatne tvari mogu uzrokovati pojačanu središnju depresiju. Učinak na budnost može učiniti opasnom vožnju motornim vozilima i korištenje mašina.
- Istovremena primjena Dorete s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može rezultirati respiratornom depresijom, hipotenzijom, dubokom sedacijom, komom ili smrću.
- Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodne tvari:
- Istovremena primjena opioida sa sedativnim lijekovima, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na središnji nervnog sistema. Doza i trajanje istovremene primjene mora biti ograničena (vidjeti dio 4.4.).
- Kada je medicinski prikladno, periodična evaluacija protrombinskog vremena treba biti urađena tokom istovremenog liječenja Doretom i varfarin sličnim supstancama zbog izvještaja o povećanim vrijednostima INR.
- U ograničenom broju ispitivanja, pre-i post-operativna primjena antiemetika 5-HT3 antagonista *ondansetrona* povećala je kod bolesnika s postoperativnom boli potrebu za tramadolom.
- Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istovremeno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutaminske acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni faktori rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Budući da je lijek Doreta fiksna kombinacija djelatnih tvari uključujući tramadol, ne smije se primjenjivati tokom trudnoće.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Studije na životinjama nisu dovoljne za zaključivanje o reproduktivnoj toksičnosti. Velika količina podataka o trudnicama ne ukazuje ni na malformativnu, ni na feto/neonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije o neurorazvoju kod djece izložene paracetamolu in utero pokazuju neuvjerljive rezultate.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol se ne smije uzimati tokom trudnoće jer su raspoloživi dokazi nedovoljni za procjenu

sigurnosti tramadola kod trudnica. Tramadol primijenjen prije ili tokom porođaja ne utječe na kontraktilnost maternice. Kod novorođenčadi može izazvati promjene u brzini disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajno liječenje tokom trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja kod novorođenčadi nakon rođenja, kao posljedice navikavanja.

Dojenje:

Budući da je Doreta fiksna kombinacija djelatnih tvari uključujući tramadol, ne bi se trebala uzimati tokom dojenja ili alternativno, dojenje treba prekinuti tokom liječenja tramadolom. Prestanak dojenja općenito nije potreban nakon jedne doze lijeka Doreta.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički signifikantnoj količini.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Približno 0,1% majčine doze tramadola izlučuje se u mlijeko dojilje. U neposrednom periodu nakon porođaja, majčina dnevna doza sve do 400 mg korespondira sa srednjom količinom ingestijom primljenog tramadola kod dojenčadi, u iznosu od 3% od majčine doze koja je prilagođena težini. Iz tog razloga tramadol se ne smije primjenjivati tokom dojenja ili alternativno, dojenje treba prekinuti tokom liječenja tramadolom. Prekid dojenja općenito nije potreban nakon jednokratne doze tramadola.

Plodnost:

Postmarketinško iskustvo ne ukazuje na učinak tramadola na plodnost.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na plodnost kombinacijom tramadola i paracetamola nisu provedena,

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ *Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).*

Tramadol može uzrokovati pospanost ili omaglicu koju dodatno može pojačati pijenje alkohola ili uzimanje drugih inhibitora centralnog nervnog sistema. Ako je bolesnik pospan ili ošamućen, ne smije voziti ili upravljati mašinama.

Ovaj lijek može narušiti kognitivne funkcije i može uticati na pacijentovu sposobnost sigurne vožnje.

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave koje su se javile kod kliničkih ispitivanja provedenih kombinacijom paracetamola i tramadola, bile su nauzeja, omaglica i pospanost. Pojavile su se u više od 10 % bolesnika.

Nuspojave koje se mogu javiti za vrijeme liječenja Doretom, razvrstane su prema učestalosti u sljedeće skupine:

- veoma česte ($\geq 1/10$),
 - česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 - manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
 - rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
 - veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

U razvrstavanju učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava prema pojedinim organskim sistemima:

Srčani poremećaji:

- Manje česte: palpitacije, tahikardija, aritmija

Poremećaji oka:

- Rijetke: zamagljen vid, mioza, midrijaza

Poremećaji uha i labirinta:

- Manje česte: tinitus

Poremećaji probavnog sistema:

- Vrlo česte: mučnina
- Česte: povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, abdominalna bol, dispepsija, flatulencija
- Manje često: disfagija, melena

Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene

- Manje česte: zimica, bol u prsnoj koži

Pretrage

- Manje česte: porast vrijednosti transaminaza

Poremećaji metabolizma i prehrane

- Nepoznato: hipoglikemija

Poremećaji nervnog sistema

- Vrlo česte: omaglica, pospanost
- Česte: glavobolja, drhtanje
- Manje često: nehotične mišićne kontrakcije, parestezija, amnezija
- Rijetko: ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaji govora

Psijatrijski poremećaji

- Česte: konfuzno stanje, promjene raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforično raspoloženje), poremećaji spavanja
- Manje često: depresija, halucinacije, noćne more
- Rijetko: delirium, ovisnost o lijeku (Prijavljeno tokom postmarketinškog nadziranja.)
- Vrlo rijetko: zloupotreba (Ponavljana primjena Dorete može dovesti do ovisnosti o drogama, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o drogama može varirati ovisno o individualnim čimbenicima rizika bolesnika, dozi i trajanju liječenja opioidima (vidjeti dio 4.4))

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

- Manje često: albuminurija, poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina)

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

- Manje često: dispneja

Poremećaji kože i subkutanog tkiva

- Česte: hiperhidroza, pruritus
- Manje česte: kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)

Krvožilni poremećaji

- Manje često: hipertenzija, navala vrućine

Iako nisu opaženi tokom kliničkih ispitivanja, ne može se isključiti pojava sljedećih nepoželjnih učinaka za koje se zna da su povezani s primjenom tramadola ili paracetamola:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Postmarketinško praćenje tramadola pokazalo je rijetke slučajeve promjena učinka varfarina, uključujući produljenje protrombinskog vremena.
- Rijetki slučajevi ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$): alergijske reakcije sa respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksa.
- Rijetki slučajevi ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$): promjene apetita, motorička slabost i depresija disanja.
- Nakon uzimanja tramadola mogu se pojaviti nepoželjni psihički učinci koji se razlikuju po intenzivnosti i prirodi (ovisno o osobnosti i trajanju liječenja). Takvi nepoželjni učinci obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično euforično raspoloženje, povremeno disforija), promjene aktivnosti (obično je aktivnost smanjena, a povremeno je povećana) te promjene u kognitivnoj i senzoričkoj sposobnosti (npr. poremećaji odlučivanja, ponašanja i percepcije).
- Postoje izvještaji o pogoršanju astme, iako uzročnu povezanost nisu ustanovili.
- Poremećaji nervnog sistema: Nepoznato: serotoninški sindrom.
- Simptomi sindroma ustezanja od droge, slični onima koji se pojavljuju kod ustezanja opijata: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Veoma rijetko se kod naglog prestanka uzimanja tramadola mogu pojaviti napadaji panike, jaka anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi centralnog nervnog sistema.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: nepoznata učestalost: štucanje.

Paracetamol

- Iako su nuspojave paracetamola rijetke, mogu se pojaviti preosjetljivost, uključujući kožni osip. Postoje izvještaji o krvnim diskrazijama, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, međutim, ovi učinci nisu bili nužno uzročno povezani s uzimanjem paracetamola.
- Postoji više izvještaja koji spominju da paracetamol može uzrokovati hipoprotrombinemiju ako ga bolesnik uzima zajedno s supstancama sličnim varfarinu. U drugim istraživanjima se protrombinsko vrijeme nije promijenilo.
- Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija

Poremećaji metabolizma i prehrane: Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka): Metabolička acidoza s visokim anionskim jazom. Slučajevi metaboličke acidoze s visokim anionskim jazom zbog piroglutaminske acidoze uočeni su u bolesnika s faktorima rizika koji uzimaju paracetamol (vidjeti dio 4.4). Piroglutaminska acidoza može se pojaviti kao posljedica niske razine glutaciona u ovih bolesnika.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Lijek Doreta je fiksna kombinacija ljekovitih supstanci. Kod predoziranja se mogu pojaviti znakovi i simptomi otrovanja tramadolom ili paracetamolom odnosno obje ljekovite supstance.

Simptomi prevelikog doziranja tramadola

Općenito kod otrovanja tramadolom možemo očekivati simptome slične onima koji nastaju kod otrovanja s drugim analgeticima koji djeluju centralno (opioidi). Među te simptome spadaju prije svega mioza, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaji svijesti do kome, grčevi, respiratorna depresija i zastoje disanja. Prijavljen je i serotoninški sindrom.

Simptomi prevelikog doziranja paracetamola

Preveliko doziranje je osobito zabrinjavajuće u male djece. Simptomi predoziranja paracetamola se u prvih 24 sata očituju kao bljedilo, nauzeja, povraćanje, anoreksija i bolovi u trbuhu. Oštećenje jetrene funkcije postaje vidljivo 12 do 48 sati nakon uzimanja. Mogu se pojaviti poremećaji u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teških otrovanja nakon zatajenja jetre može doći do encefalopatije, kome i smrti. Do akutnog zatajavanja bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može doći i kad nema teškog oštećenja jetre. Također su izvijestili o srčanim aritmijama i pankreatitisu.

U odraslih koji uzmu 7,5 - 10 g ili više paracetamola, može doći do oštećenja jetre. Smatraju da se suvišne količine toksičnog metabolita (koji se inače u dovoljnoj mjeri metabolizira vezanjem na glutation, kad bolesnik uzima normalne doze paracetamola) ireverzibilno vežu na tkivo jetre.

Nužno liječenje

- Bolesnika treba odmah premjestiti u specijaliziranu jedinicu.
- Treba održavati funkcije disanja i cirkulacije.
- Kod predoziranja treba prije početka liječenja što prije uzeti uzorak krvi, kako bi se izmjerila plazmatska koncentracija paracetamola i tramadola te napravili jetreni testovi.
- Jetrene testove treba napraviti na početku (kod prevelikog doziranja) i ponoviti ih svakih 24 sata. Obično primjećujemo povećane vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT), koje se normaliziraju nakon jednog do dva tjedna.
- Kad je bolesnik pri svijesti, podraživanjem ili ispiranjem želuca treba izazvati povraćanje i tako isprazniti želudac.
- Treba započeti suportivnim liječenjem kao što je održavanje slobodnih dišnih putova i normalnog rada kardiovaskularnog sistema. Nalokson se upotrebljava za sprečavanje dišne depresije. Epileptičke napadaje kontroliramo diazepamom.
- Budući da se hemodijalizom odnosno hemofiltracijom tramadol samo minimalno izlučuje iz seruma, liječenje akutnog otrovanja lijekom Doretom samo hemodijalizom odnosno hemofiltracijom nije adekvatno.

Od ključne važnosti kod prevelikog doziranja paracetamola jest momentalno liječenje. Usprkos pomanjkanju značajnih ranih simptoma, bolesnika treba urgentno uputiti u bolnicu na hitan liječnički

Odobreno
ALMBIH
20.11.2025.

pregled. Pored toga treba isprati želudac svakoj odrasloj osobi ili adolescentu koji je uzeo oko 7,5 g paracetamola ili više u zadnjih 4 sata ili djetetu koje je uzelo ≥ 150 mg/kg paracetamola u zadnjih 4 sata. Koncentraciju paracetamola u krvi treba izmjeriti nakon što prođe 4 sata od predoziranja, kako bismo mogli procijeniti rizik za nastanak oštećenja jetre (s nomogramom za određivanje prevelikog doziranja paracetamola).

Intravenozno davanje N-acetilcisteina (NAC) je najdjelotvornije, ako liječenje započnemo u prvih 8 sati nakon uzete prevelike doze. Ipak, NAC treba primijeniti i kad je već prošlo prvih 8 sati nakon prevelikog doziranja te s primjenom treba nastaviti u cjelokupnom razdoblju liječenja. Kad sumnjamo da se radi o teškom predoziranju, odmah treba započeti liječenje NAC-om. Na raspolaganju mora biti opće suportivno liječenje.

Bez obzira na količinu paracetamola koju je bolesnik uzeo, što prije treba upotrijebiti protuotrov za paracetamol, NAC i to peroralno i intravenozno, ako je moguće tokom 8 sati nakon prevelikog doziranja.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska skupina: drugi opioidi; tramadol, kombinacije, ATC šifra: N02AJ13.

ANALGETICI

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na centralni nervni sistem. Čisti je selektivni agonist μ -, δ - i κ -opioidnih receptora s većim afinitetom za μ -receptore. Drugi mehanizmi koju pridonose analgetičkom učinku su inhibicija ponovne pohrane noradrenalina u neuronima i povećano oslobađanje serotonina. Tramadol djeluje i kao antitusik. Za razliku od morfina, i u različitim većim analgetičkim dozama ne inhibira centar za disanje. Isto tako ne utiče na peristaltiku crijeva. Uticaji na kardiovaskularni sistem su obično blagi. Smatraju da je djelotvornost tramadola od jedne desetine do jedne šestine djelotvornosti morfina.

Tačan mehanizam analgetičkog djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferne učinke.

Budući da je lijek Doreta uvršten na II. stupanj analgetske ljestvice WHO, ljekar ga mora odgovarajuće tome primjenjivati.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Tramadol se upotrebljava u obliku racemata, zato se u krvi mogu naći (-) i (+) oblici tramadola i njegova metabolita M1. Iako je nakon aplikacije apsorpcija tramadola brza, ipak je sporija od apsorpcije paracetamola (tramadol ima i dulje poluvrijeme).

Nakon jednokratnog uzimanja tablete tramadola i paracetamola (37,5 mg/325 mg), najveća plazmatska koncentracija iznosi 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol i (-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol). Dostignuta je nakon 1,8 sati [(+)-tramadol i (-)-tramadol] i nakon 0,9 sati (paracetamol). Prosječno poluvrijeme izlučivanja $t_{1/2}$ iznosi kod tramadola [(+)-tramadol i (-)-tramadol] 5,1/4,7, a kod paracetamola 2,5 sata.

Nakon jednokratnog te također nakon višekratnog peroralnog davanja lijeka Dorete nisu, u okviru farmakokinetičkih studija na zdravim dobrovoljcima, opazili nikakvih klinički značajnih promjena kinetičkih parametara pojedine ljekovite supstance u usporedbi s parametrima ljekovitih supstanci koji su bili izmjereni kad su bile upotrijebljene odvojeno.

Apsorpcija

Racemat tramadola se nakon peroralnog davanja brzo i skoro potpuno apsorbira. Prosječna apsolutna biološka raspoloživost jednokratne 100-miligramske doze je približno 75-postotna. Nakon višekratnog doziranja, biološka raspoloživost se povećava na približno 90 %.

Nakon uzimanja lijeka Dorete je peroralna apsorpcija paracetamola brza i skoro potpuna te se vrši prije svega u tankom crijevu. Najveće vrijednosti plazmatske koncentracije paracetamola dostignute su jedan sat nakon uzimanja i ne mijenjaju se kod istovremenog uzimanja tramadola.

Budući da peroralno uzimanje lijeka Dorete zajedno s hranom nema nikakav značajan učinak na najveću vrijednost plazmatske koncentracije ili opseg apsorpcije kako kod tramadola tako i kod paracetamola, lijek Doreta se može uzimati neovisno o obrocima.

Distribucija

Tramadol ima veliki afinitet za vezanje na tkiva ($V_{d,0} = 203 \pm 40$ l). Vezanje na plazmatske bjelancevine je oko 20-postotno.

Čini se da se paracetamol u velikoj mjeri raspodijeli po većini tjelesnih tkiva, osim po masnom tkivu. Njegov prividni volumen raspodjele je oko 0,9 l/kg. Relativno mali udio paracetamola (~20 %) se veže na plazmatske bjelancevine.

Metabolizam

Tramadol se nakon peroralnog uzimanja opsežno metabolizira. Oko 30 % doze izlučuje se u urinu u nepromijenjenom obliku, dok se 60 % doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (koju katalizira enzimski sistem CYP2D6) u metabolit M1 i preko N-demetilacije (koju katalizira CYP3A) u metabolit M2. M1 se dalje metabolizira preko N-demetilacije i konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Plazmatsko poluvrijeme izlučivanja M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetička svojstva i jači je od tramadola.

Vrijednosti plazmatske koncentracije M1 su nekoliko puta manje od vrijednosti plazmatske koncentracije tramadola, a doprinos kliničkom učinku se kod višekratnih doza vjerovatno ne mijenja.

Paracetamol se metabolizira prije svega preko dva jetrena metabolička puta: glukuronizacije i sulfatacije. Potonja može biti brzo zasićena kod doza koje premašuju terapijske doze. Mali dio (manje od 4 %) se metabolizira citohromom P₄₅₀ u aktivni prijelazni metabolit (N-acetil benzokinonimin), koji se kod uobičajenih uslova primjene preko reduciranog oblika glutaciona brzo detoksificira i nakon konjugacije s cisteinom i merkapturinom kiselinom izlučuje u urinu. Ipak je kod opsežnog prevelikog doziranja količina tog metabolita povećana.

Izlučivanje

Tramadol i njegovi metaboliti se izlučuju prvenstveno kroz bubrege.

Poluvrijeme paracetamola je u odraslih približno 2 do 3 sata. Kraće je u djece te malo duže u novorođenčadi i bolesnika s cirozom. Paracetamol se izlučuje uglavnom tvorbom glukoro- i sulfokonjugiranih derivata, koja je ovisna o dozi. Manje od 9 % paracetamola izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom.

Kod insuficijencije bubrega je poluvrijeme obje aktivne supstance duže.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

S fiksnom kombinacijom (tramadola i paracetamola) nisu napravili pretklinička istraživanja, kako bi ocijenili njen kancerogeni ili mutageni učinak ili njene učinke na fertilitet.

U leglu ženki štakora koje su peroralno primale kombinaciju tramadola i paracetamola, nisu opazili teratogene učinke povezane s lijekom.

Kombinacija tramadola i paracetamola pokazala se kod štakora kao embriotoksična i fetotoksična kod doze toksične za majku (50 mg tramadola/kg i 434 mg paracetamola/kg), koja je 8,3 puta veća od najveće terapijske doze za čovjeka. Kod te doze nisu opazili teratogene učinke. Toksičnost za embrio i plod očituje se u manjoj težini ploda i povećanoj učestalosti prekobrajnih rebra. Manje doze koje uzrokuju ne toliko jake maternalne toksične učinke (10/87 mg/kg tramadola i 25/217 mg/kg paracetamola), nisu dovele do toksičnih učinaka za zametak ili plod.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu pokazali potencijalni genotoksični rizik za čovjeka, povezan s uzimanjem tramadola.

Rezultati testova kancerogenosti za tramadol nisu pokazali potencijalni rizik za čovjeka.

Studije s tramadolom na životinjama pokazale su kod veoma velikih doza učinke na razvoj organa, okoštavanje i neonatalni mortalitet, povezan s maternalnom toksičnošću. Nije bilo učinaka na fertilitet i razvoj mladunčadi. Tramadol prolazi kroz posteljicu. Plodnost muškaraca i žena nije bila pogođena.

Opsežna istraživanja nisu pokazala značajniji genotoksični rizik kod uzimanja paracetamola u terapijskim (netoksičnim) dozama.

Dugoročna istraživanja na štakorima i miševima nisu pokazala važnije tumorogene učinke kod doza paracetamola koje nisu hepatotoksične.

Studije na životinjama i opsežna iskustva kod ljudi nisu dale dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

preželatinirani kukuruzni škrob
natrij karboksimetilškrob (vrsta A)
mikrokristalna celuloza
magnezij stearat

Film-ovojnica:

hipromeloza
titan dioksid (E171)
makrogol 400
žuti željezo oksid (E172)
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Blister (neprozirna, bijela PVC/PVDC-Al-folija): 10, 20 i 30 filmom obloženih tableta (blisteri po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Neupotrijebljeni lijek ili otpadni materijal bacite u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Krka Farma d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

▲ DORETA, 37,5 mg/325 mg filmom obložena tableta, 10 tableta: 04-07.3-2-2804/22 od 22.09.2023.

▲ DORETA, 37,5 mg/325 mg filmom obložena tableta, 20 tableta: 04-07.3-2-2805/22 od 22.09.2023.

▲ DORETA, 37,5 mg/325 mg filmom obložena tableta, 30 tableta: 04-07.3-2-2806/22 od 22.09.2023.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.11.2025.godine

**Odobreno
ALMBIH
20.11.2025.**