

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doreta 75 mg/650 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis, prevăzute cu o linie mediană largă pe ambele fețe.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Doreta comprimate este indicat pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă.

Utilizarea Doreta trebuie limitată numai la pacienții la care se consideră că este necesară administrarea combinației de tramadol și paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### *Doze*

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

Utilizarea Doreta trebuie limitată numai la pacienții la care se consideră că este necesară administrarea combinației de tramadol și paracetamol pentru tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă.

Doza trebuie individualizată conform intensității durerii și sensibilității individuale a pacientului.

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

Se recomandă o doză inițială de un comprimat Doreta. La nevoie, se pot administra doze suplimentare, fără depășirea dozei zilnice totale de 4 comprimate (echivalentă cu 300 mg clorhidrat de tramadol și 2600 mg paracetamol).

Intervalul dintre administrările dozelor nu trebuie să fie mai mic de 6 ore.

Doreta nu trebuie administrat sub niciun motiv pentru o perioadă mai lungă decât cea strict necesară (vezi și pct. 4.4). Dacă natura și severitatea bolii necesită administrare repetată sau un tratament de lungă durată cu Doreta, trebuie asigurată o monitorizare atentă și regulată (dacă este posibil, cu intervale de timp libere între tratamente), pentru evaluarea necesității continuării tratamentului.

##### Copii și adolescenți

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

#### Vârșnici

De obicei, la pacienții cu vârsta de până la 75 de ani fără insuficiență hepatică sau renală clinic manifestă, ajustarea dozei nu este necesară. La pacienții cu vârsta de peste 75 de ani, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare poate fi crescut. De aceea, dacă este necesar, intervalul dintre administrările dozelor poate fi mărit.

#### Insuficiență renală/pacienți care efectuează ședințe de dializă

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

#### Insuficiență hepatică

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

### **Mod de administrare**

Administrare orală.

Comprimetele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimetele pot fi divizate în două doze egale. Totuși, comprimatele nu trebuie zdrobite sau mestecate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. Intoxicație acută cu alcool etilic, medicamente hipnotice, analgezice cu acțiune centrală, opioide sau medicamente psihotrope.

Doreta nu trebuie administrat la pacienții tratați cu inhibitori de monoaminooxidază sau în primele două săptămâni după întreruperea tratamentului cu aceștia (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică severă.

Epilepsie necontrolată prin tratament (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Atenționări**

- Doza maximă zilnică de 4 comprimate Doreta nu trebuie depășită la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Pentru a evita supradozajul accidental, pacienții trebuie sfătuiți să nu depășească doza recomandată și să nu utilizeze concomitent orice alte medicamente care conțin paracetamol (inclusiv cele fără prescripție medicală) sau clorhidrat de tramadol, fără recomandarea medicului.
- Doreta nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min).
- La pacienții cu insuficiență hepatică severă Doreta este contraindicat (vezi pct. 4.3). Riscurile supradozajului cu paracetamol sunt mai mari la pacienții cu boală hepatică alcoolică non-cirotică. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie luată în considerare prelungirea intervalului dintre administrările dozelor.
- Doreta nu este recomandat la pacienții cu insuficiență respiratorie severă.
- Tramadol nu trebuie utilizat ca medicament de substituție la pacienții dependenți de opioide. Cu toate că este un agonist al opioidelor, tramadolul nu poate suprima simptomele de abțință ale morfinei.
- La pacienții tratați cu tramadol, susceptibili pentru apariția convulsiilor sau care utilizează alte medicamente care scad pragul convulsivant, în special inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressive triciclice, antipsihotice, analgezice cu acțiune

centrală sau anestezice locale, au fost raportate convulsii. Pacienții cu epilepsie controlată prin tratament sau pacienții susceptibili pentru apariția convulsiilor trebuie tratați cu Doreta numai dacă este absolut necesar. La pacienții care utilizează tramadol au fost raportate convulsii la dozele recomandate. Riscul poate crește dacă dozele de tramadol depășesc limita superioară a dozei recomandate.

- Nu se recomandă utilizarea concomitentă de agoniști-antagoniști ai receptorilor opioizi (nalbufină, buprenorfină, pentazocină) (vezi pct. 4.5).

#### *Sindrom serotoninergic*

Sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în asociere cu alți agenți serotoninergici sau tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului psihic, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei, la o îmbunătățire rapidă.

#### Tulburări respiratorii legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn, inclusiv apneea centrală în somn (CSA) și hipoxemie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de CSA într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă CSA, luați în considerare scăderea dozei totale de opioide.

#### Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele insuficienței suprarenale acute sau cronice pot include de ex. dureri abdominale severe, greață și vărsături, tensiune arterială scăzută, oboseală extremă, scăderea poftei de mâncare și scădere în greutate.

#### **Precauții pentru utilizare**

*Risc cauzat de utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative precum benzodiazepinele sau a medicamentelor înrudite* Administrarea concomitentă de Doreta și medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele asociate, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, utilizarea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie indicată numai pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Doreta concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă cu insistență informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată. Indicația clinică pentru tratament analgezic trebuie reevaluată regulat (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu dependență la opiacee și la pacienții cu istoric de abuz medicamentos sau dependență de medicamente, tratamentul trebuie instituit pentru o perioadă scurtă de timp, sub monitorizare medicală atentă.

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

La unii pacienți, supradozajul cu paracetamol poate determina toxicitate hepatică.

Pot apărea simptome de abstenență, similare celor care apar la întreruperea opiaceelor, chiar și la doze terapeutice, în caz de tratament de scurtă durată (vezi pct. 4.8). Când pacientul nu mai

necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a se preveni simptomele de sevraj. Rareori, au fost raportate cazuri de dependență și abuz (vezi pct. 4.8). Într-un studiu, la utilizarea tramadolului în timpul anesteziei generale cu enfluran și protoxid de azot, s-a raportat creșterea cazurilor de reapariție a evenimentelor intra-operatorii. Până la obținerea de informații suplimentare, trebuie evitată utilizarea tramadolului în timpul anesteziei ușoare.

#### *Metabolizarea prin CYP2D6*

Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7% din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există risc de apariție a reacțiilor adverse, determinate de toxicitatea indusă de opioide, chiar și la dozele recomandate.

Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană/etiopiană	29 %
Afro-americană	3,4 % - 6,5 %
Asiatică	1,2 % - 2 %
Caucaziană	3,6 % - 6,5 %
Greacă	6,0 %
Ungară	1,9 %
Nord-europeană	1 % - 2 %

#### *Utilizarea post-operatorie la copii*

În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

#### *Copii cu funcția respiratorie compromisă*

Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau la care au fost efectuate proceduri chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### ***Este contraindicată utilizarea concomitentă cu:***

- *Inhibitori de MAO neselectivi*  
Risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.
- *Inhibitori de MAO selectivi tip A*  
Prin extrapolarea utilizării inhibitorilor de MAO neselectivi, risc de sindrom serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, confuzie, chiar comă.
- *Inhibitori de MAO selectivi tip B*

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

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

**Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu:**

- *Alcool etilic*

Alcoolul etilic crește efectul sedativ al analgezicelor opioide. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor. Se recomandă evitarea ingestiei de băuturi alcoolice și a medicamentelor care conțin alcool etilic.

- *Carbamazepină și alți inductori enzimatici*

Risc de reducere a eficacității și a duratei, din cauza scăderii concentrațiilor plasmatiche ale tramadolului.

- *Agoniști-antagoniști ai opioidelor (buprenorfină, nalbufină, pentazocină)*

Scăderea efectului analgezic prin blocarea competitivă a receptorilor, cu risc de apariție a sindromului de întrerupere.

**Utilizare concomitentă care trebuie luată în considerare**

- Tramadolul poate determina convulsii și crește potențialul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și al altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropiona, mirtazapina, tetrahydrocannabinolul) de a determina convulsii.

- Utilizarea concomitentă a tramadolului și a medicamentelor serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN), inhibitorii MAO (vezi pct 4.3), antidepressivelor triciclice și mirtazapinei poate determina sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).

- *Alți derivați de opioide* (incluzând medicamente antitusive și tratamente substitutive), *benzodiazepine și barbiturice*: creștere a riscului de deprimare respiratorie, care poate fi letală în caz de supradozaj.

- *Alte deprimante ale sistemului nervos central*, cum sunt alți derivați de opioide (incluzând medicamente antitusive și tratamente substitutive), barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, hipnotice, antidepressive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală, talidomidă și baclofen. Aceste substanțe active pot determina creșterea deprimării centrale. Efectul asupra stării de alertă poate face periculoasă conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

- Medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau substanțele înrudite: Utilizarea concomitentă de opioide cu medicamente sedative precum benzodiazepinele sau medicamente înrudite crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces din cauza efectelor aditive deprimante ale SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

- În conformitate cu indicațiile medicale, trebuie efectuată evaluarea periodică a timpului de protrombină atunci când Doreta și compușii asemănători warfarinei sunt administrați concomitent, din cauza raportărilor de creștere a INR.

- Într-un număr limitat de studii, administrarea pre- sau post-operatorie de *ondansetron*, un antiemetic antagonist 5-HT<sub>3</sub>, a determinat creșterea necesarului de tramadol la pacienții cu durere postoperatorie.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### ***Sarcina***

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

#### *Date despre paracetamol*

O cantitate mare de date privind femeile gravide nu indică toxicitate malformativă, nici toxicitate fetoneonatală. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate neconcludente.

#### *Date despre tramadol*

Tramadolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu există date adecvate privind utilizarea sa la femeile gravide. Administrat înainte sau în timpul nașterii, tramadolul nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți poate induce modificări ale frecvenței respiratorii care, de obicei, nu prezintă relevanță clinică. Tratamentul de lungă durată în timpul sarcinii poate duce la simptome de întrerupere la nou-născut după naștere, ca urmare a obișnuinței.

#### **Alăptarea**

Deoarece Doreta este o combinație fixă de substanțe active care include tramadol, nu trebuie utilizat mai mult de o dată în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol.

#### *Date despre paracetamol*

Paracetamolul este excretat în laptele matern în cantități clinic nesemnificative. Datele actuale cu privire la paracetamol nu contraindică alăptarea de către femeile care utilizează medicamente care conțin ca ingredient unic paracetamolul.

#### *Date despre tramadol*

Aproximativ 0,1% din doza maternă de tramadol se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, o doză zilnică orală maternă de până la 400 mg corespunde unei cantități medii de tramadol ingerate de către sugarii alăptați la sân de 3% din doză, ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, întreruperea alăptării nu este necesară după o singură doză de tramadol.

#### **Fertilitatea**

Datele obținute după punerea pe piață nu au arătat apariția vreunui efect al tramadolului asupra fertilității.

Studiile la animale nu au arătat apariția vreunui efect al tramadolului asupra fertilității. Nu a fost efectuat niciun studiu asupra fertilității cu combinația cu doză fixă tramadol și paracetamol.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

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

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

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

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

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

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

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

\*Raportat din datele de după punerea pe piață.

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

*Tramadol*

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



modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu, tulburări de percepție ale deciziilor comportamentale).

- A fost raportată agravarea astmului bronșic, însă fără să poată fi stabilită o relație cauzală.
- Pot apărea simptome de abțință, similar celor din perioada întreruperii opiaceelor, cum sunt: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperchinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost foarte rar observate, în cazul în care administrarea de clorhidrat de tramadol este întreruptă brusc, includ: atacuri de panică, anxietate severă, halucinații, parestezie, tinitus și simptome neobișnuite ale SNC.

#### *Paracetamol*

- Reacțiile adverse la paracetamol sunt rare, dar poate apărea hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată tranzitorie. Au existat raportări de discrazii sanguine, incluzând trombocitopenie și agranulocitoză, dar acestea nu au fost neapărat induse de paracetamol.
- Au existat câteva raportări care sugerează că paracetamolul poate produce hipoprotrombinemie, în cazul în care este administrat concomitent cu substanțe active similare warfarinei. În alte studii, timpul de protrombină nu a fost modificat.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate severe.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau prin e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md)

## **4.9 Supradozaj**

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

#### *Simptome ale supradozajului cu tramadol*

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

#### *Simptome ale supradozajului cu paracetamol*

Supradozajul prezintă o importanță deosebită în cazul copiilor mici. În primele 24 de ore, simptomele supradozajului cu paracetamol sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Disfuncția hepatică poate deveni manifestă în decurs de 12 până la 48 ore după ingestie. Pot apărea tulburări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicația severă, insuficiența hepatică poate progresa până la encefalopatie, comă și deces. Chiar în lipsa leziunilor hepatice severe, se poate dezvolta o insuficiență renală acută cu necroză tubulară acută. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Lezarea hepatică este posibilă la adulții care au luat 7,5-10 g sau mai mult de paracetamol. Se consideră că acumularea în exces de metaboliți toxici (în mod obișnuit detoxificați adecvat prin intermediul glutatationului la administrarea unor doze uzuale de paracetamol), devine ireversibilă, prin legarea acestora de țesutul hepatic.

#### Tratament de urgență

- Transfer imediat într-o unitate specializată.
- Menținerea funcțiilor respiratorii și circulatorii.

- Înaintea inițierii tratamentului, trebuie recoltată o probă de sânge, cât se poate de repede după supradozaj, pentru determinarea concentrațiilor plasmatice de paracetamol și tramadol și pentru efectuarea testelor hepatice.
- Efectuarea testelor hepatice la început (după supradozaj) și repetarea la intervale de 24 de ore. De obicei, se constată creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice (ASAT, ALAT), care se normalizează după una sau două săptămâni.
- Golirea conținutului stomacal prin provocarea vărsăturilor (dacă pacientul este conștient), prin stimulare sau prin lavaj gastric.
- Trebuie inițiate măsuri suportive, cum sunt menținerea permeabilității căilor respiratorii și menținerea funcției cardiovasculare; pentru tratamentul deprimării respiratorii trebuie utilizată naloxona; convulsiile pot fi controlate cu diazepam.
- Tramadolul este eliminat în cantități minime din ser prin hemodializă sau hemofiltrare. Prin urmare, tratamentul intoxicației acute cu Doreta numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este suficient pentru detoxifiere.

Tratamentul imediat este esențial pentru abordarea terapeutică adecvată a supradozajului cu paracetamol. Cu toată lipsa simptomelor incipiente semnificative, pacienții trebuie trimiși urgent la spital, pentru instituirea măsurilor medicale; la orice adult sau adolescent care a ingerat aproximativ 7,5 g paracetamol sau mai mult într-un interval anterior de 4 ore sau la orice copil care a ingerat  $\geq 150$  mg/kg paracetamol într-un interval anterior de 4 ore, trebuie efectuat lavajul gastric. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie măsurate după 4 ore de la producerea supradozajului, pentru a putea aprecia riscul de apariție al leziunilor hepatice (prin nomograma supradozajului cu paracetamol). Poate fi necesară administrarea orală de metionină sau administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină (NAC), care ar putea avea un efect benefic dacă sunt administrate la cel mult 48 de ore după supradozaj. Administrarea intravenoasă de N-acetilcisteină (NAC) prezintă cel mai mare beneficiu, dacă este inițiată în decurs de 8 ore după supradozaj. Cu toate acestea, NAC trebuie administrată și dacă timpul de prezentare este mai mare de 8 ore după supradozaj și trebuie continuată pe tot parcursul tratamentului. Tratamentul cu NAC trebuie inițiat imediat ce se suspectează un supradozaj masiv. Trebuie avute la îndemână măsurile generale suportive de susținere a funcțiilor vitale. Indiferent de cantitatea de paracetamol ingerată declarată, antidotul pentru paracetamol, NAC, trebuie administrat pe cale orală sau intravenoasă cât de repede posibil, de preferat în primele 8 ore după supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### *Analgezice*

Tramadolul este un analgezic opioid care acționează la nivelul sistemului nervos central.

Tramadolul este un agonist neselectiv pur al receptorilor opioizi  $\mu$ ,  $\delta$ , și  $\kappa$ , cu o afinitate mai mare pentru receptorii  $\mu$ . Alte mecanisme care contribuie la efectul analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale de noradrenalină și accentuarea eliberării de serotonină. Tramadolul prezintă un efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, un interval larg de doze analgezice al tramadolului nu prezintă efect deprimant respirator. Similar, motilitatea gastro-intestinală nu este modificată. Efectele cardiovasculare sunt, în general, ușoare. Potența tramadolului este considerată a fi de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

#### Mecanism de acțiune

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

După administrarea unei doze unice de tramadol/paracetamol (comprimat de 37,5 mg/325 mg), concentrațiile plasmatice maxime de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și 4,2 μg/ml (paracetamol) sunt atinse după 1,8 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol], respectiv 0,9 ore (paracetamol). Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare medii  $t_{1/2}$  sunt de 5,1/4,7 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și 2,5 ore (paracetamol).

În timpul studiilor de farmacocinetică efectuate la voluntari sănătoși după administrarea orală a unei doze unice și a unor doze repetate de Doreta, nu au fost observate modificări semnificative clinic privind parametrii farmacocinetici ai fiecărei substanțe active, comparativ cu parametrii fiecărei substanțe active utilizate în monoterapie.

### **Absorbție**

Tramadolul racemic este rapid și aproape complet absorbit după administrare orală.

Biodisponibilitatea absolută medie a unei doze unice de 100 mg este de aproximativ 75%.

După administrare de doze repetate, biodisponibilitatea este crescută și atinge aproximativ 90%.

După administrarea orală a Doreta, absorbția paracetamolului este rapidă și aproape completă și are loc, în special, la nivelul intestinului subțire. Concentrațiile plasmatice maxime de paracetamol sunt atinse într-o oră și nu sunt modificate de administrarea concomitentă de tramadol.

Administrarea orală de Doreta împreună cu alimente nu prezintă un efect semnificativ asupra concentrației plasmatice maxime sau gradului de absorbție, fie al tramadolului, fie al paracetamolului, astfel încât Doreta poate fi administrat independent de orarul meselor.

### **Distribuție**

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

Paracetamolul pare distribuit larg peste tot în majoritatea țesuturilor organismului, cu excepția țesutului adipos. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,9 l/kg. Un procent relativ mic de paracetamol (~20%) se leagă de proteinele plasmatice.

### **Metabolizare**

Tramadolul este metabolizat extensiv după administrarea orală. Aproximativ 30% din doză este excretată prin urină sub formă nemodificată, în timp ce 60% din doză este excretată sub formă de metaboliți.

Tramadolul este metabolizat prin *O*-demetilare (catalizată de enzima CYP2D6) la metabolitul M1 și prin *N*-demetilare (catalizată de CYP3A) la metabolitul M2. Inhibarea uneia sau ambelor tipuri de izoenzime CYP3A4 și CYP2D6 implicate în metabolizarea tramadolului poate afecta concentrația plasmatică a tramadolului sau a metabolitului său activ. M1 este metabolizat ulterior prin *N*-demetilare și conjugare cu acid glucuronic. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al M1 este de 7 ore. Metabolitul M1 prezintă proprietăți analgezice și este mai potent decât medicamentul primar. Concentrațiile plasmatice de M1 sunt de câteva ori mai mici decât ale tramadolului și contribuția acestuia la efectul clinic este puțin probabil să se modifice la administrarea de doze repetate.

Paracetamolul este, în principal, metabolizat la nivel hepatic pe două căi principale: glucuronoconjugare și sulfoconjugare. Cea de-a doua cale poate fi rapid saturată la doze peste cele terapeutice. O parte redusă (mai puțin de 4%) este metabolizată de către sistemul enzimatic al citocromului P450 până la un intermediar activ (N-acetil benzochinonimină)

care, la utilizare normală, este rapid detoxificat prin reducere cu glutatation și excretat prin urină după conjugare cu cisteină și acid mercapturic. Cu toate acestea, în cazul unui supradozaj masiv, cantitatea acestui metabolit este crescută.

### **Eliminare**

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați, în principal, pe cale renală.

Timpul de înjumătățire plasmatică al paracetamolului este de aproximativ 2 până la 3 ore la adulți. Este mai scurt la copii și ușor mai lung la nou-născuți și la pacienți cu ciroză hepatică. Paracetamolul este eliminat, în principal, pe calea dependentă de doză a formării de derivați glucurono- și sulfoconjuțați. Mai puțin de 9% din paracetamol este excretat sub formă nemodificată prin urină. În caz de insuficiență renală, timpii de înjumătățire plasmatică ai ambelor substanțe active sunt prelungiți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

*Combinația tramadol/paracetamol* s-a dovedit embriotoxică și fetotoxică la șobolan, la doze toxice materne (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), adică de 8,3 ori mai mari decât dozele maxime terapeutice la om. La această doză, nu s-a observat vreun efect teratogen. Toxicitatea pentru embrion și fetus constă în scăderea greutatei corporale și creșterea unor coaste supranumerare. Dozele mai mici, care produc efecte toxice materne mai puțin severe (10/87 și 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nu au determinat efecte toxice la embrion sau la fetus. Rezultatele unor teste standard de mutagenitate nu au evidențiat vreun risc potențial genotoxic al *tramadolului* la om.

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

Studiile cu *tramadol* efectuate la animale au evidențiat, la doze foarte mari, efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neonatale, asociate cu toxicitatea maternă.

Fertilitatea reproductivă și dezvoltarea descendenților nu au fost afectate. *Tramadolul* traversează bariera placentară. După administrarea orală de tramadol la doze de până la 50 mg/kg la masculii de șobolan și de 75 mg/kg la femelele de șobolan, nu s-au observat efecte asupra fertilității.

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

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au scos în evidență efecte relevante carcinogene la doze de paracetamol care nu determină toxicitate hepatică .

Nu sunt disponibile studii convenționale, care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității paracetamolului asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Amidon pregelatinizat (de porumb)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Celuloză microcristalină (E460)

Stearat de magneziu (E470b)

#### Film:

Hipromeloză (E464)

Macrogol 400

Polisorbat 80  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din PVC-PVDC/Al de culoare albă: cutie cu 30 comprimate filmate (blistere a câte 10 comprimate filmate).

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

28590

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI**

01.11.2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022