

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doreta 75 mg/650 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg tramadola hidrohlorīda (*tramadoli hydrochloridum*), kas atbilst 65,88 mg tramadola, un 650 mg paracetamola (*paracetamolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Apvalkotās tabletes ir gaiši oranžā krāsā, ovālas, abpusēji izliektas, ar plašu dalījuma līniju abās pusēs, izmēri: 20 mm x 8 mm.

Tabletes var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Doreta tabletes indicētas vidēji stipru un stipru sāpju simptomātiskai terapijai.

Doreta jālieto tikai tiem pacientiem, kuriem vidēji stipru un stipru sāpju ārstēšanai nepieciešama tramadola un paracetamola kombinācija (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids**Devas**

Doreta jālieto tikai tiem pacientiem, kuriem vidēji stipru un stipru sāpju ārstēšanai nepieciešama tramadola un paracetamola kombinācija.

Deva jāpielāgo pēc sāpju intensitātes un pacienta individuālās jutības. Parasti jāizvēlas zemākā efektīvā pretsāpju līdzekļa deva. Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 4 tabletes (kas atbilst 300 mg tramadola hidrohlorīda un 2600 mg paracetamola) dienā. Lietošanas starplaikam jābūt vismaz 6 stundas.

Pieaugušie un bērni (no 12 gadu vecuma)

Ieteicamā sākuma deva ir viena Doreta tablete. Ja nepieciešams, var lietot papildu devas, nepārsniedzot 4 tabletes (kas atbilst 300 mg tramadola un 2600 mg paracetamola) dienā. Lietošanas starplaikam jābūt vismaz 6 stundas.

Doreta nekādā gadījumā nedrīkst lietot ilgāk par absolūti nepieciešamo laiku (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ja slimības rakstura un smaguma pakāpes dēļ nepieciešama atkārtota vai ilgstoša Doreta

lietošana, jāveic regulāras pārbaudes (kad iespējams, pārtraucot terapiju), lai noteiktu terapijas turpināšanas nepieciešamību.

Pediatriskā populācija

Doreta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta. Tādēļ šai pacientu grupai terapija nav ieteicama.

Gados vecāki pacienti

Parasti pacientiem līdz 75 gadu vecumam bez klīniskām aknu vai nieru mazspējas izpausmēm devu pielāgošana nav nepieciešama. Vecākiem pacientiem (vecākiem par 75 gadiem) var būt pagarināta eliminācija. Tādēļ vajadzības gadījumā intervāli starp devām jāpagarina individuāli.

Nieru mazspēja/dialīze

Pacientiem ar nieru mazspēju tramadola eliminācija ir aizkavēta. Šiem pacientiem rūpīgi jāapsver nepieciešamība pagarināt intervālu starp devām atbilstoši pacienta vajadzībām.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem tramadola eliminācija ir aizkavēta. Šiem pacientiem rūpīgi jāapsver nepieciešamība pagarināt intervālu starp devām atbilstoši pacienta vajadzībām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā Doreta satur paracetamolu, to nedrīkst lietot pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu. Tās var sadalīt divās vienādās devās, tomēr tās nedrīkst pārlauzt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūta saindēšanās ar alkoholu, miega zālēm, centrālas darbības pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai psihotropiem līdzekļiem.

Doreta nedrīkst lietot pacientiem, kas lieto monoamīnoksidāzes inhibitorus vai 2 nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi.

Epilepsija, kas nepakļaujas terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājumi

- Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma. Nedrīkst pārsniegt maksimālo Doreta devu – 4 tabletes. Lai izvairītos no nejaušas pārdozēšanas, pacientiem jāiesaka nepārsniegt ieteikto devu un nelietot vienlaicīgi citus paracetamolu (ieskaitot bezrecepšu) vai tramadola hidrohlorīdu saturošus preparātus bez konsultācijas ar ārstu.
- Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <10 ml/min) Doreta neiesaka lietot.
- Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Doreta nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paracetamola pārdozēšanas risks ir lielāks pacientiem ar necirotsku alkohola izraisītu aknu slimību. Vidēji smagos gadījumos rūpīgi jāapsver lietošanas starplaika pagarināšana.
- Smagas elpošanas mazspējas gadījumā Doreta lietošana nav ieteicama.
- Tramadols nav piemērots aizstājterapijai pacientiem ar opioīdu atkarību. Lai gan tramadols ir opioīdu agonists, tas nevar nomākt morfīna izraisītus abstinences simptomus.
- Par krampju rašanos ziņots ar tramadolu ārstētiem pacientiem, kuriem ir nosliece uz krampju rašanos vai kuri lieto krampju sliksni pazeminošas zāles, īpaši selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus, tricikliskos antidepresantus, antipsihotiskos līdzekļus, centrālas

darbības pretsāpju līdzekļus vai vietējās anestēzijas līdzekļus. Epilepsijas slimnieki, kuriem krampjus kontrolē terapija, vai pacienti, kuriem ir nosliece uz krampju rašanos, jāārstē ar Doreta tikai īpašas nepieciešamības gadījumā. Par krampjiem ziņots pacientiem, kas tramadolu lietoja ieteicamās devas robežās. Risks var paaugstināties, ja tramadola devas pārsniedz ieteicamo devas augšējo robežu.

- Vienlaicīga opioīdu agonistu un antagonistu (nalbufīna, buprenorfīna, pentazocīna) lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana paaugstina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, kuriem ir CMA, ir jāapsver kopējās opioīdu devas samazināšana.

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri saņem tramadolu kombinācijā ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem vai tikai tramadolu, ziņots par serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stavoklis (skatīt 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Ja vienlaicīga lietošana ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Serotonerģisko zāļu lietošanas pārtraukšana parasti izraisa strauju stāvokļa uzlabošanos.

CYP2D6 metabolisms

Tramadolu metabolizē aknu enzīms CYP2D6. Ja pacientam šā enzīma daudzums ir nepietiekams vai tā nav vispār, nevar panākt pietiekamu atsāpinošo iedarbību. Aplēses liecina, ka līdz pat 7 % baltās rases pārstāvju var būt šā enzīma deficīts. Taču, ja pacientam ir īpaši ātra vielmaiņa, pastāv opioīdu toksicitātes blakusparādību risks pat parasti parakstītās devās.

Vispārējie opioīdu toksicitātes simptomi ir apjukums, miegainība, sekla elpošana, šauras acu zīlītes, nelabums, vemšana, aizcietējumi un ēstgribas zudums. Smagos gadījumos iespējami asinsrites un elpošanas nomākuma simptomi, kas var būt bīstami dzīvībai un ļoti retos gadījumos arī letāli. Šeit ir sniegtas aplēses par cilvēku ar īpaši ātru vielmaiņu izplatību dažādās populācijās:

Populācija	Izplatība, %
Āfrikāņi/etiopieši	29%
Afroamerikāņi	3,4-6,5%
Aziāti	1,2-2%
Baltās rases pārstāvji	3,6-6,5%
Grieķi	6,0%
Ungāri	1,9%
Ziemeļeiropieši	1-2%

Lietošana bērniem pēc operācijas

Zinātniskajās publikācijās ir ziņots, ka tramadola lietošana bērniem pēc mandeļu izgriešanas un/vai ar obstruktīvu miega apnoju saistītas adenoīdu izgriešanas operācijas ir izraisījusi retas, taču dzīvību apdraudošas blakusparādības. Ja bērniem lieto tramadolu pēcoperācijas sāpju mazināšanai, ir jāievēro ļoti liela piesardzība, kā arī cieši jāuzrauga opioīdu toksicitātes simptomi, tostarp elpošanas nomākums.

Bērni ar pavājinātu elpošanas funkciju

Tramadolu nav ieteicams lietot bērniem, kuru elpošanas funkcija var būt pavājināta, tostarp bērniem ar neiromuskulāriem traucējumiem, smagām sirds vai elpošanas slimībām, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijām, politraumu vai bērniem, kuriem tiek veiktas lielas ķirurģiskas procedūras. Šie faktori var saasināt opioīdu toksicitātes simptomus.

Virsnieru mazspēja

Opioidu pretsāpju līdzekļi dažkārt var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kuras gadījumā nepieciešama kontrole un glikokortikoidu aizstājterapija. Akūtas vai hroniskas virsnieru mazspējas simptomi var būt, piemēram, stipras sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana, zems asinsspiediens, ārkārtējs nogurums, samazināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums.

Piesardzība lietošanā*Risks vienlaicīgi lietojot sedatīvus līdzekļus, piemēram, benzodiazepīnus vai tiem radniecīgas zāles*

Lietojo Doreta vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai tiem radniecīgām zālēm, iespējama sedācija, elpošanas nomākums, koma un nāve. Šī riska dēļ vienlaicīgi ar šīm sedatīvajām zālēm drīkst parakstīt vienīgi pacientiem, kuriem alternatīva ārstēšana nav iespējama. Ja tiek pieņemts lēmums parakstīt Doreta vienlaicīgi ar sedatīviem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā deva un vienlaicīgi ārstēšanai jābūt pēc iespējas īsākai.

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomus. Šajā ziņā stingri ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus par nepieciešamību pievērst uzmanību šiem simptomiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pat lietojot terapeitiskās devās, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psihiska atkarība. Regulāri jāpārskata pretsāpju terapijas lietošanas klīniskā nepieciešamība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar opioidu atkarību un narkotiku lietošanas vai atkarības anamnēzi, ārstēšanai jābūt tikai īslaicīgai un ārsta uzraudzībā.

Doreta jālieto piesardzīgi pacientiem ar opioidu atkarību vai galvaskausa traumu, pacientiem ar noslieci uz krampjiem, žultsceļu darbības traucējumiem, šoka stāvoklī, nezināmas ģenēzes apziņas traucējumu stāvoklī, pacientiem ar traucējumiem, kas skar elpošanas centru un elpošanu, vai paaugstināta intrakraniālā spiediena gadījumā.

Paracetamola pārdozēšana dažiem pacientiem var izraisīt toksisku ietekmi uz aknām.

Pat lietojot terapeitiskās devās un īslaicīgi, var rasties abstinences simptomi, kas līdzīgi tiem, ko novēro opiātu abstinences gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No abstinences simptomiem var izvairīties, pakāpeniski samazinot zāļu devu pirms to pilnīgas pārtraukšanas, īpaši pēc ilgstoša lietošanas perioda. Retos gadījumos ziņots par atkarību un ļaunprātīgu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienā pētījumā ziņots, ka tramadola lietošana vispārējās narkozes ar enflurānu un slāpekļa oksīdu laikā veicināja pamošanos operācijas laikā. Kamēr nav pieejama cita informācija, jāizvairās no tramadola lietošanas virspusējo narkozes stadiju laikā.

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA*) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutaciona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi***Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar:***

- *neselektīviem MAO inhibitoriem*
Serotonīnērgiskā sindroma risks: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma;
- *selektīviem MAO-A inhibitoriem*

Ekstrapolācija no neselektīviem MAO inhibitoriem, serotonīnērgiskā sindroma risks: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma;

- *selektīviem MAO-B inhibitoriem*

Centrāla uzbudinājuma simptomi, ko izraisa serotonīnērgiskais sindroms: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma.

Ja pacients nesen ārstēts ar MAO inhibitoriem, pirms tramadola lietošanas jānogaida 2 nedēļas.

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar:

- *alkoholu*

Pastiprina opioīdu pretsāpju līdzekļu sedatīvo ietekmi; kavētā uzmanība var padarīt bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu; jāizvairās no alkoholisko dzērienu un zāļu, kas satur alkoholu, lietošanas;

- *karbamazepīnu un citiem enzīmu inducētājiem*

Samazinātās tramadola koncentrācijas plazmā dēļ, pastāv samazinātas efektivitātes un īsākas iedarbības risks.

- *Opioīdu agonistiem/antagonistiem (buprenorfīns, nalbufīns, pentazocīns)*

Konkurējoša bloķējoša ietekme uz receptoriem vājina analgētisko iedarbību, turklāt ir iespējams abstinences sindroms.

Vienlaicīga lietošana, kas jāņem vērā

- Tramadols var ierosināt krampjus un pastiprināt selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), triciklisko antidepresantu, antipsihotisko līdzekļu un krampju sliekšni pazeminošu zāļu (piemēram, bupropiona, mirtazapīna, tetrahidrokanabinola) iedarbību, izraisot krampjus.
- Vienlaicīga terapeitiska tramadola un serotonīnērgisko līdzekļu, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu), triciklisko antidepresantu un mirtazapīna lietošana var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
- *Citi opioīdu atvasinājumi* (arī pretklepus līdzekļi un aizstājterapija). Paaugstināts elpošanas nomākuma risks, kas pārdozēšanas gadījumā var būt letāls.
- *Citi centrālo nervu sistēmu nomācoši līdzekļi*, piemēram, opioīdu atvasinājumi (arī pretklepus līdzekļi un aizstājterapija), citi anksiolītiskie līdzekļi, miega līdzekļi, antidepresanti ar sedatīvu darbību, prehistamīna līdzekļi ar sedatīvu ietekmi, neiroleptiskie līdzekļi, centrālās darbības antihipertensīvie līdzekļi, talidomīds un baklofēns. Šīs zāles var pastiprināt centrālās nervu sistēmas nomākumu. Kavētā uzmanība var padarīt bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.
- *Sedatīvie līdzekļi, piemēram, benzodiazepīni vai tiem radniecīgas zāles*: vienlaicīga opioīdu lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai tiem radniecīgām zālēm, var palielināt sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, kam pamatā ir papildus nomācoša ietekme uz CNS. Jāierobežo devas un vienlaicīgas terapijas ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Gadījumos, kad Doreta lieto vienlaicīgi ar varfarīnam līdzīgām zālēm, pēc ārsta ieskatiem jāveic regulāra protrombīna laika pārbaude, jo ziņots par paaugstinātu INR (*International Normalised ratio* – starptautiskais standartizētais koeficients).
- Atsevišķos pētījumos pre- un postoperatīva pretvemšanas līdzekļa 5-HT₃ antagonista *ondansetrona* lietošana palielināja vajadzību pēc tramadola pacientiem ar pēcoperācijas sāpēm.
- Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Tā kā Doreta ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadolu, to grūtniecības laikā nedrīkst

lietot.

Dati par paracetamolu

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti. Liels daudzums datu par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisīšu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi.

Dati par tramadolu

Nav pietiekami daudz datu, lai novērtētu tramadola lietošanas drošumu grūtniecēm. Pirms dzemdībām vai to laikā ievadīts tramadols neietekmē dzemdes kontrakciju spēju. Jaundzimušajam tas var izraisīt elpošanas frekvences izmaiņas, kas parasti nav klīniski nozīmīgas. Ilgtermiņa ārstēšana grūtniecības laikā var izraisīt abstinences simptomus jaundzimušajam pēc piedzimšanas, kas ir pieraduma sekas.

Barošana ar krūti

Tā kā Doreta ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadolu, to nedrīkst lietot bērna barošanas ar krūti laikā vai arī barošana ar krūti jāpārtrauc Doreta lietošanas laikā. Bērna barošana ar krūti pēc vienas Doreta devas parasti nav jāpārtrauc.

Dati par paracetamolu

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet ne klīniski nozīmīgā daudzumā.

Dati par tramadolu

Aptuveni 0,1 % no mātei lietotās tramadola devas izdalās krūts pienā. Periodā uzreiz pēc dzemdībām mātes katru dienu iekšķīgi lietotas devas līdz 400 mg atbilst tramadola daudzumam vidēji 3 % no atbilstoši ķermeņa masai koriģētās mātes devas, ko uzņems ar krūti baroti zīdaiņi. Šī iemesla dēļ tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas periodā vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc ārstēšanas ar tramadolu laikā. Bērna barošana ar krūti pēc vienas tramadola devas parasti nav jāpārtrauc.

Fertilitāte

Novērojumi pēcreģistrācijas periodā neliecina par tramadola ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta tramadola ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi, lai novērtētu tramadola un paracetamola kombinācijas ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tramadola hidrohlorīds var izraisīt miegainību vai reiboni, ko var pastiprināt etilspirts vai citas vielas, kas nomāc CNS. Ja pacientam ir minētās parādības, vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nedrīkst.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos, lietojot paracetamola/tramadola kombināciju, biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, reibonis un miegainība, ko novēroja vairāk nekā 10% pacientu.

Nevēlamās blakusparādības, kas var rasties Doreta terapijas laikā, sakārtotas šādās grupās pēc sastopamības biežuma:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$);
- ļoti reti ($< 1/10\,000$);
- nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmām:

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi						hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi		apjukums, garastāvokļa svārstības (trauksme, nervozitāte, eiforija), miega traucējumi	depresija, halucinācijas, nakts murgi	delīrijs, zāļu atkarība	ļauņprātīga lietošana*	
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, miegainība	galvassāpes, trīce	patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, parestēzija, amnēzija	ataksija, krampji, ģībonis, runas traucējumi		
Acu bojājumi				mioze, midriāze, neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi			troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi			sirdsklauves, tahikardija, aritmija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi			hipertensija, karstuma viļņi			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			aizdusa			
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, aizcietējums, sausums mutē, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, meteorisms	disfāģija, melēna			
Ādas un zemādas audu bojājums		hiperhidroze, nieze	ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, nātrene)			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			albuminūrija, urinēšanas traucējumi (dizūrija un urīna aizture)			

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:			drebuļi, sāpes krūškurvī			
Izmeklējumi			paaugstināta transamināžu koncentrācija			

*Ziņots pēcreģistrācijas novērojumus.

Nevar izslēgt turpmāk norādīto nevēlamo blakusparādību rašanos, kuras klīniskajos pētījumos nenovēroja, taču zināms, ka tās izraisa tramadola vai paracetamola lietošana:

Tramadols

- Posturāla hipotensija, bradikardija, kolapss (tramadola ietekmē).
- Tramadola pēcreģistrācijas novērojumu laikā retos gadījumos ziņots par izmainītu varfarīna iedarbību, piemēram, protrombīna laika pagarināšanos.
- Retos gadījumos: alerģiskas reakcijas ar elpošanas simptomiem (piemēram, elpas trūkumu, bronhu spazmām, gārgšanu, angioneirotisku tūsku) un anafilaksi.
- Retos gadījumos: ēstgribas izmaiņas, motorisks vājums un elpošanas nomākums.
- Pēc tramadola lietošanas var rasties psihiskas blakusparādības, kuru smaguma pakāpe un raksturs atšķiras individuāli (atkarībā no personas īpatnībām un terapijas ilguma). Tās ietver garastāvokļa svārstības (parasti eiforisks noskaņojums, dažkārt disforija), aktivitātes izmaiņas (parasti nomākta, dažkārt pastiprināta) un kognitīvo un sensoro funkciju izmaiņas (piemēram, izlēmīga izturēšanās, uztveres traucējumi).
- Ziņots par astmas paasināšanos, lai gan cēloniska saistība nav noteikta.
- Nervu sistēmas traucējumi: nav zināms: serotonīna sindroms.
- Var rasties zāļu abstinences sindroms, kas ir līdzīgi kā opiātu abstinences gadījumā: nemiers, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēze, trīce un kuņģa-zarnu trakta simptomi. Citi simptomi, kas ļoti reti novēroti, strauji pārtraucot tramadola hidrohlorīda lietošanu, ietver panikas lēkmes, stipru trauksmi, halucinācijas, parestēzijas, troksni ausīs un neparastus CNS simptomus.
- Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības: biežums nav zināms: žagas.

Paracetamols

- Paracetamols nevēlamas blakusparādības izraisa reti, taču var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi uz ādas. Ziņots par asins sastāva izmaiņām, ieskaitot, trombocitopēniju un agranulocitozi, taču tās ne vienmēr bija cēloniski saistītas ar paracetamola lietošanu.
- Vairāki ziņojumi liecina, ka paracetamols var izraisīt hipoprotrombinēmiju, lietojot to vienlaicīgi ar varfarīnam līdzīgām zālēm. Citos pētījumos protrombīna laiks nemainījās.
- Ļoti retos gadījumos ir ziņots par smagām ādas reakcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Doreta ir fiksēta divu aktīvo vielu kombinācija. Pārdozēšanas gadījumā var rasties tramadola vai paracetamola, vai abu šo aktīvo vielu toksiskas ietekmes simptomi.

Tramadola pārdozēšanas simptomi

Saindēšanās gadījumā ar tramadolu parasti paredzami simptomi, kas līdzīgi tiem, ko novēro centrālās darbības pretsāpju līdzekļu (opioīdu) pārdozēšanas gadījumā, jo īpaši mioze, vemšana, kardiovaskulārs kolapss, apziņas traucējumi līdz pat komai, krampji un elpošanas nomākums līdz pat elpošanas apstāšanās.

Ziņots arī par serotonīna sindromu.

Paracetamola pārdozēšanas simptomi

Pārdozēšana ir īpaši bīstama maziem bērniem. Pirmo 24 stundu laikā paracetamola pārdozēšanas simptomi ir bālums, slikta dūša, vemšana, ēstgribas trūkums un sāpes vēderā.

Aknu bojājums var izpausties 12 – 48 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Var rasties glikozes vielmaiņas traucējumi un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanās gadījumā aknu darbības traucējumi var progresēt līdz encefalopātijai, komai un nāvei. Arī tad, ja nerodas smags aknu bojājums, var attīstīties akūta nieru mazspēja ar akūtu kanāliņu nekrozi. Ziņots par sirds aritmijām un pankreatītu.

Aknu bojājums var rasties pieaugušajiem, kas lietojuši 7,5 – 10 g vai vairāk paracetamola. Tiek uzskatīts, ka pārlietu liels toksiskā metabolīta daudzums neatgriezeniski saistās ar aknu audiem (lietojot parastas paracetamola devas, to parasti pietiekami atindē glutations).

Neatliekamā terapija

- Nekavējoties ievietot specializētā terapijas nodaļā.
- Nodrošināt elpošanas un asinsrites funkcijas.
- Pirms terapijas uzsākšanas, cik iespējams ātri pēc pārdozēšanas, jāpaņem asins paraugs, lai noteiktu paracetamola un tramadola koncentrāciju plazmā un veiktu aknu testus.
- Aknu testi jāveic sākumā (pēc pārdozēšanas) un jāatkārto ik pēc 24 stundām. Parasti novēro aknu fermentu (ASAT, ALAT) līmeņa paaugstināšanos, kas normalizējas pēc vienas vai divām nedēļām.
- Iztukšo kuņģi, izraisot pacientam vemšanu (ja viņš ir pie samaņas) ar gļotādas kairinājumu vai skalojot kuņģi.
- Jāsāk uzturošas terapijas pasākumi, piemēram, elpošanas un kardiovaskulārās funkcijas nodrošināšana; elpošanas nomākuma novēršanai lieto naloksonu; krampjus var nomākt ar diazepamū.
- Tramadols minimāli tiek izvadīts no seruma ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju. Tādēļ akūtas saindēšanās gadījumā ar Doreta nepietiek tikai ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju, lai veiktu detoksikāciju.

Neatliekama terapija ir ļoti svarīga paracetamola pārdozēšanas gadījumā. Lai gan nav agrīnu klīniski nozīmīgu simptomu, pacienti nekavējoties jānogādā slimnīcā neatliekamai medicīniskai palīdzībai. Jebkuram pieaugušajam vai pusaudzim, kas iepriekšējo 4 stundu laikā lietojis apmēram 7,5 g paracetamola vai vairāk, vai jebkuram bērnam, kas iepriekšējo 4 stundu laikā lietojis ≥ 150 mg/kg paracetamola, jāskalo kuņģis. Paracetamola koncentrācija asinīs jānosaka vairāk nekā 4 stundas pēc pārdozēšanas, lai varētu vērtēt aknu bojājuma risku (ar paracetamola pārdozēšanas nomogrammas palīdzību). Var būt lietderīga perorāla metionīna vai intravenoza N-acetilcisteīna (NAC) lietošana, kam var būt labvēlīga ietekme līdz 48 stundām pēc pārdozēšanas. NAC intravenozai ievadīšanai vislielākā nozīme ir 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas. Tomēr NAC jālieto arī tad, ja pēc pārdozēšanas ir pagājušas vairāk nekā 8 stundas, un jāturpina lietot pilnu terapijas kursu. NAC terapija nekavējoties jāsāk gadījumos, kad ir aizdomas par smagu pārdozēšanu. Jābūt pieejamiem vispārējiem uzturošas terapijas pasākumiem.

Neatkarīgi no ziņotā paracetamola daudzuma, kas lietots, nekavējoties perorāli vai intravenozi jālieto tā antagonists NAC. Ja iespējams, to lieto 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretsāpju līdzekļi, opioīdi kombinācijā ar ne-opioīdu pretsāpju līdzekļiem, tramadols un paracetamols, ATK kods: N02AJ13.

Pretsāpju līdzekļi

Tramadols ir opioīdu grupas pretsāpju līdzeklis, kas darbojas uz centrālo nervu sistēmu. Tramadols ir tīrs, neselektīvs μ , δ un κ opioīdu receptoru agonists ar lielāku afinitāti pret μ receptoriem. Citi mehānismi, kas pastiprina tā pretsāpju darbību, ir noradrenālina neironālas atpakaļuzsūkšanās inhibīcija un serotonīna atbrīvošanās pastiprināšana. Tramadolam ir pretklepus darbība. Pretēji morfinam tramadola devas plašās pretsāpju darbības robežās nerada elpošanas nomākumu. Arī kuņģa-zarnu trakta darbība nav mainīta. Ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu parasti ir neliela. Tiek uzskatīts, ka tramadola darbības stiprums ir 1/10 – 1/6 no morfīna darbības stipruma.

Darbības mehānisms

Precīzs paracetamola pretsāpju darbības mehānisms nav zināms, tas var būt saistīts ar centrālu un perifērisku iedarbību.

PVO sāpju klasifikācijā Doreta iedalīts kā 2. pakāpes pretsāpju līdzeklis, un ārstam tas atbilstoši jālieto.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tramadolu lieto racēmiskā formā, un asinīs konstatē tramadola [+] un [-] formas un tā metabolītu M1. Lai gan tramadols pēc lietošanas strauji uzsūcas, tā uzsūkšanās ir lēnāka (un eliminācijas pusperiods ilgāks) nekā paracetamolam.

Pēc vienreizējas perorālas tramadola/paracetamola tabletes lietošanas (37,5 mg/325 mg) maksimālā koncentrācija plazmā – 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadola/(-) tramadola] un 4,2 μ g/ml (paracetamols) – tiek sasniegta pēc attiecīgi 1,8 stundām [(+) tramadolam/(-) tramadolam] un 0,9 stundām (paracetamolam). Vidējais eliminācijas pusperiods $t_{1/2}$ ir 5,1/4,7 stundas [(+) tramadolam/(-) tramadolam] un 2,5 stundas (paracetamolam).

Farmakokinētikas pētījumos pēc vienreizējas un atkārtotas fiksētas devas tramadola/paracetamola tablešu kombinācijas perorālas lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas abu aktīvo vielu kinētikas rādītāju izmaiņas, salīdzinot ar rādītājiem pēc atsevišķas aktīvo vielu lietošanas.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas racēmiska tramadola lietošanas tas ātri un gandrīz pilnīgi uzsūcas. Vienas 100 mg devas vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 75%. Pēc atkārtotas lietošanas biopieejamība palielinās un sasniedz apmēram 90%.

Pēc tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg) perorālas lietošanas paracetamols ātri un gandrīz pilnīgi uzsūcas, galvenokārt no tievajām zarnām. Paracetamola maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā un nemainās, lietojot vienlaicīgi ar tramadolu.

Lietojojot perorāli tramadolu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) kopā ar uzturu, būtiski nemainās nedz tramadola, nedz paracetamola maksimālā koncentrācija plazmā vai uzsūkšanās apjoms, tādēļ Doreta var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izklīde

Tramadolam ir liela afinitāte pret audiem ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Aptuveni 20% tramadola saistās ar plazmas olbaltumiem.

Paracetamols plaši izplatās gandrīz visos ķermeņa audos, izņemot taukus. Tā šķietamais izklīdes tilpums ir aptuveni 0,9 l/kg. Relatīvi neliela paracetamola daļa (aptuveni 20%) saistās ar plazmas

olbaltumvielām.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas tramadols plaši metabolizējas. Aptuveni 30% devas izdalās urīnā neizmainītā veidā, bet 60% devas izdalās metabolītu veidā.

Tramadols metabolizējas *O*-demetilēšanās veidā (ko katalizē enzīms CYP2D6) par M1 metabolītu un *N*-demetilēšanās veidā (ko katalizē CYP3A) par M2 metabolītu. M1 turpmāk metabolizējas *N*-demetilēšanās veidā un tiek saistīts ar glikuronskābi. M1 eliminācijas pusperiods no plazmas ir 7 stundas. M1 metabolītam piemīt pretsāpju īpašības, un tas ir stiprāks par sākotnējo savienojumu. M1 koncentrācija plazmā ir vairākas reizes mazāka nekā tramadolam, un maz ticams, ka pēc daudzkārtējas lietošanas tas mainīs klīnisko ietekmi.

Paracetamols galvenokārt metabolizējas aknās divos lielos metabolisma veidos: reaģējot ar glikuronskābi un sulfātiem. Pēdējā no šīm reakcijām var ātri piesātināties, lietojot par terapeitiskām lielākās devas. Nelielu daļu (mazāk par 4%) citohroms P450 metabolizē par aktīvu starpproduktu (*N*-acetilbenzohinonimīnu), ko parastos lietošanas apstākļos strauji atindē reducēts glutations un kas pēc saistīšanās ar cisteīnu un merkapturīnskābi izdalās urīnā. Tomēr smagas pārdozēšanas gadījumā šā metabolīta daudzums ir palielināts.

Eliminācija

Tramadols un tā metabolīti izdalās galvenokārt caur nierēm.

Paracetamola eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir aptuveni 2–3 stundas. Tas ir īsāks bērniem un nedaudz ilgāks jaundzimušajiem un pacientiem ar aknu cirozi. Paracetamols galvenokārt izdalās, veidojoties no devas atkarīgiem savienojumiem ar glikuronskābi un sulfātu. Mazāk nekā 9% paracetamola izdalās urīnā neizmainītā veidā. Nieru mazspējas gadījumā abu aktīvo vielu eliminācijas pusperiods pagarinās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standartpētījumi, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

Preklīniskie pētījumi ar fiksētu zāļu kombināciju (tramadols un paracetamols), lai noteiktu kancerogēnu vai mutagēnu ietekmi, vai ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Žurku pēcnācējiem, kuru mātes perorāli saņēma tramadola/paracetamola kombināciju, nenovēroja teratogēnu ietekmi, ko varētu saistīt ar zāļu lietošanu.

Tramadola/paracetamola kombinācijai pierādīta embriotoksiska un fetotoksiska ietekme žurkām, lietojot mātītēm toksiskas devas (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), t.i., 8,3 reizes lielākas par maksimālo terapeitisko devu cilvēkam. Lietojot šo devu, teratogēna ietekme netika novērota. Toksiska ietekme uz embriju un augli izraisīja samazinātu augļa masu un palielinātu ribu skaitu. Mazākas devas, kas izraisīja vājāku toksisku ietekmi uz mātīti (10/87 un 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), neradīja toksisku ietekmi uz embriju vai augli.

Mutagenitātes standarttestu rezultāti neliecina par iespējamu genotoksicitātes risku cilvēkam.

Kancerogenitātes testu rezultāti neliecina par iespējamu tramadola risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot tramadolu ļoti lielās devās, noteikta ietekme uz augļa orgānu attīstību, kaulu veidošanos un jaundzimušo mirstību, kas saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti. Ietekmes uz dzimstību, reproduktīvajām spējām un pēcnācēju attīstību nebija. Tramadols šķērso placentu. Ietekmi uz fertilitāti tēviņiem un mātītēm nenovēroja.

Plašos pētījumos pierādīts, ka paracetamols terapeitiskās (t.i., netoksiskās) devās nerada nozīmīgu genotoksisku risku.

Ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un pelēm, lietojot nehepatotoksiskas paracetamola devas, netika pierādīta nozīmīga kancerogēna ietekme.

Pētījumos ar dzīvniekiem un līdz šim iegūtā plaša lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinizēta kukurūzas ciete
Cietes glikolāta nātrija sāls (A tips)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols 400
Polisorbāts 80
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (PVH/PVDH-balta folija, alumīnija folija): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 un 100 apvalkotās tabletes (blisteros pa 10 tabletēm) kastītē.

Bērnu drošs blisteris (PVH/PVDH balta folija, papīra/alumīnija folija): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 un 100 apvalkotās tabletes (blisteris ar 10 tabletēm) kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

12-0062

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 20. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 10. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

07/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.