

Nina Brvar¹, Jasna Grželj², Tatjana Mateović - Rojnik³, Vojko Rebolj⁴

Doreta SR: nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem

Doreta SR: A New Prolonged-release Formulation of Fixed Combination of Tramadol and Paracetamol

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: tramadol, paracetamol, farmakokinetika, fiksna kombinacija, podaljšano sproščanje

Doreta SR je nova farmacevtska oblika fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem. Edinstvene dvoplastne tablete združujejo plast s takojšnjim sproščanjem in plast s podaljšanim sproščanjem. Iz opisanih farmakokinetičnih lastnosti zdravila ter kliničnih izkušenj s podobnimi farmacevtskimi oblikami lahko sklepamo na potencialne prednosti Dorete SR: boljše sodelovanje bolnikov v zdravljenju in s tem izboljšana kontrola bolečine podnevi in ponoči hkrati pa hiter analgetični učinek. Bolniki farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem tramadola običajno tudi bolje prenašajo.

ABSTRACT

KEY WORDS: tramadol, paracetamol, pharmacokinetics, fixed combination, prolonged-release

Doreta SR is a new prolonged-release formulation of fixed combination of tramadol and paracetamol. Unique dual-layer tablets combine immediate-release and prolonged-release layers. Pharmacokinetic characteristics as well as clinical experience with similar formulations point to potential advantages of Doreta SR: improved patient compliance and thus improved pain control during the day and night, combined with quick analgesic effect. Patients are also usually more tolerable to tramadol in prolonged-release form.

¹ Dr. Nina Brvar, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

² Jasna Grželj, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

³ Dr. Tatjana Mateović - Rojnik, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

⁴ Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto; vojko.rebolj@krka.biz

UVOD

Fiksna kombinacija tramadola in paracetamola združuje učinkovini z dopolnjujočimi mehanizmi delovanja, kar poveča analgetično delovanje in hkrati zmanjša tveganje za neželene dogodke (1). Poleg farmakodinamične interakcije pa imata tramadol in paracetamol dopolnjujoč učinek tudi glede začetka in trajanja delovanja. Paracetamol zagotavlja hiter začetek analgetičnega delovanja (po približno 20 minutah), tramadol pa začne učinkovati nekoliko kasneje (a plazemska koncentracija tudi počasneje upade) ter tako poskrbi za daljše trajanje analgetičnega učinka (2–6). Ne glede na to pa fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem zahteva jemanje tri- do štirikrat na dan, kar bolnikom otežuje redno jemanje, izpuščeni odmerki pa vodijo v slabši nadzor bolečine, kar ponoči poslabšuje kvaliteto spanja (7).

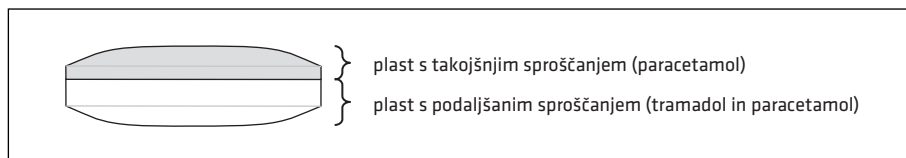
TABLETE DORETA SR S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM: FARMACEVTSKA OBLIKA IN FARMAKOKINETIKA

Pri razvoju tablet Doreta SR s podaljšanim sproščanjem smo želeli zagotoviti podaljšano delovanje, ki bi omogočalo jemanje zdravila dvakrat na dan, hkrati pa primerljivo hiter nastop analgetičnega delovanja kot pri obliki s takojšnjim sproščanjem. Te značilnosti smo dosegli z dvoplastnimi tabletami Dorete SR (slika 1). Sloj s takojšnjim sproščanjem vsebuje paracetamol in zagotavlja hitro analgetično delovanje, sloj s podaljšanim sproščanjem pa vsebuje tramadol in paracetamol in zagotavlja do 12-urno analgetično delovanje.

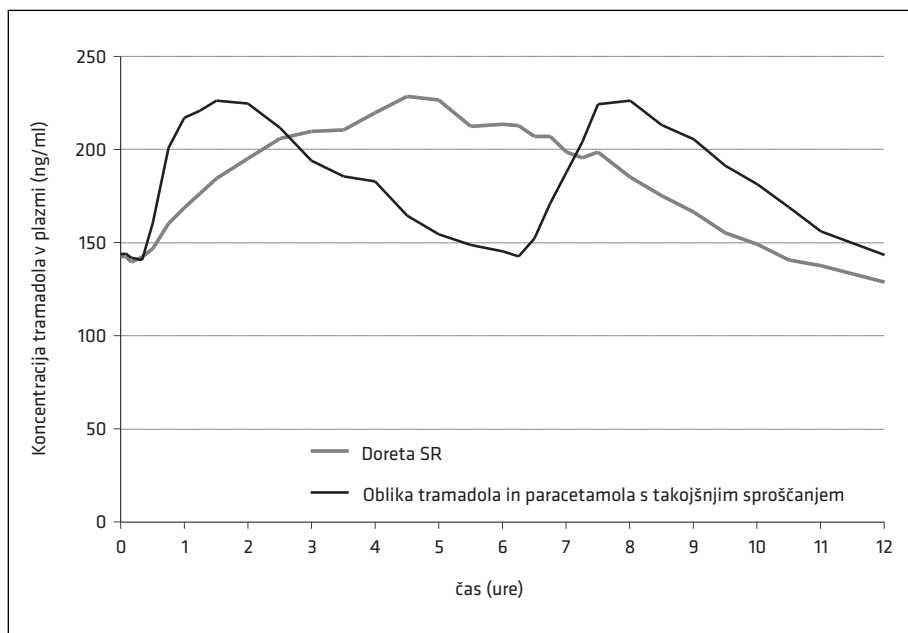
Farmakokinetične lastnosti Dorete SR smo ovrednotili v raziskavi, kjer smo tablete Doreta SR s 75 mg tramadola in 650 mg paracetamola primerjali z običajno fiksno kombinacijo s takojšnjim sproščanjem, ki vsebuje 37,5 mg tramadola in 325 mg paracetamola. Raziskava je bila izvedena v skladu z navzkrižnim načrtom: v enem delu raziskave so zdravi prostovoljci jemali po eno tableto Dorete SR na 12 ur 6 dni zapored, v drugem delu pa so isti prostovoljci jemali po eno tableto fiksne kombinacije paracetamola in tramadola s takojšnjim sproščanjem na 6 ur, prav tako 6 dni zapored. Skupni dnevni odmerek tramadola in paracetamola je bil v obeh obdobjih raziskave tako enak, odmerjanje enega in drugega izdelka pa v skladu s priporočili v obeh povzetkih glavnih značilnosti zdravila (8).

Skupno izpostavljenost tramadolu in paracetamolu izraža farmakokinetični parameter površina pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC). V naši raziskavi so bile vrednosti AUC tramadola in paracetamola pri tabletah Doreta SR enake tistim pri tabletah s takojšnjim sproščanjem – dokazali smo primerljiv obseg absorpcije tramadola in paracetamola iz obeh testiranih izdelkov. Doreta SR tako zagotavlja enako dnevno izpostavljenost obema učinkovinama v zdravilu ob bolj programiranem doseganju želenih plazemskih koncentracij.

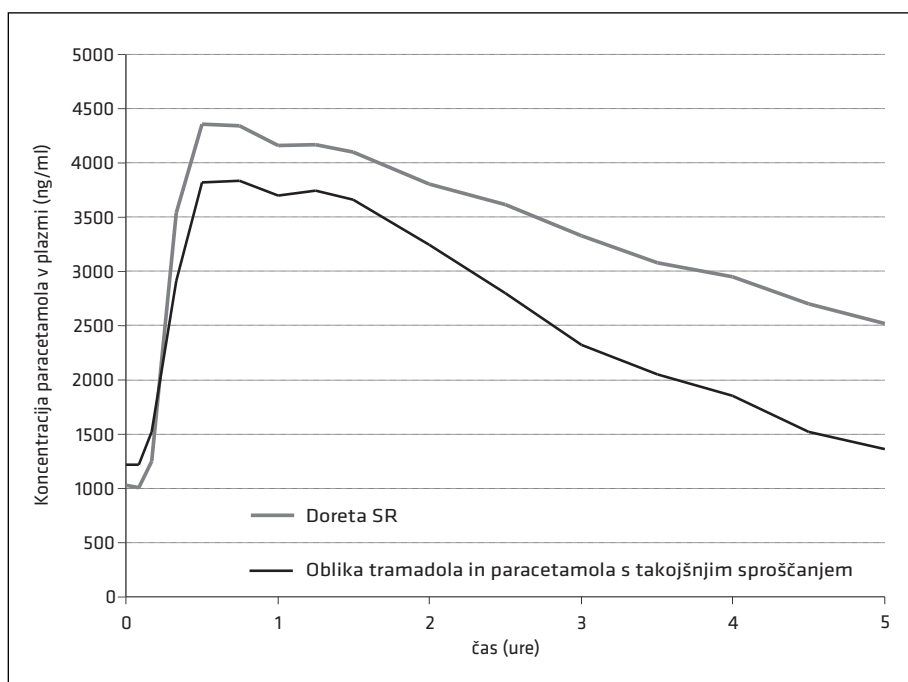
Drugi farmakokinetični parameter, pomemben pri analgetičnem učinku tramadola, je čas nad minimalno učinkovito koncentracijo (angl. *minimum effective concentration*, MEC), ki odraža trajanje lajšanja bolečine. Vrednost 100 mg/ml je najpogostejše navedena kot MEC za analgetični



Slika 1. Shema dvoplastne tablete Doreta SR.



Slika 2. Srednja koncentracija tramadola v plazmi po večkratnem jemanju Dorete SR in fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (podatki iz raziskave).



Slika 3. Srednja koncentracija paracetamola v plazmi po večkratnem jemanju Dorete SR in fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (podatki iz raziskave).

učinek tramadola (9–11). Tako Doreta SR kot fiksna kombinacija paracetamola in tramadola s takojšnjim sproščanjem ob rednem jemanju na 12 ur oziroma na 6 ur vzdržujeta plazemske koncentracije tramadola nad MEC (slika 2).

Tramadol izkazuje zamik v dosegu najvišjih koncentracijskih nivojev glede na profil farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem, kot je običajno za oblike s podaljšanim sproščanjem (slika 2).

Paracetamol doseže maksimalne koncentracije v krvi že 20 minut po zaužitju zdravila in s tem zagotavlja hiter začetek analgetičnega delovanja fiksne kombinacije tramadola in paracetamola (slika 3). To lastnost pri Doreti SR zagotavlja plast s takojšnjim sproščanjem. Iz plasti s podaljšanim sproščanjem pa se paracetamol sprošča s kinetiko, ki zagotavlja počasnejši upad plazemskih koncentracij kot oblika s takojšnjim sproščanjem.

Kot bi lahko pričakovali, jemanje tablet s podaljšanim sproščanjem povzroča manj pogosta nihanja v plazemski koncentraciji kot jemanje tablet s takojšnjim sproščanjem, kar se lahko odraža v stalnejšem učinku in manjšem pojavljanju od koncentracije odvisnih neželenih učinkov.

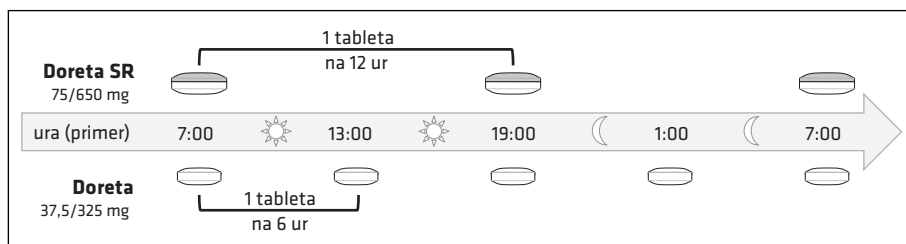
Udeleženci v raziskavi so dobro prenašali zdravilo Doreta SR, ki se je pokazalo kot splošno varno zdravilo. Ni bilo resnih neželenih dogodkov, nepričakovanih neželenih učinkov ali drugih klinično pomembnih neželenih dogodkov.

RAZPRAVA

Analgetični učinek ene tablete Doreta SR (75 mg/650 mg) dvakrat na dan je enak učinku ene tablete fiksne kombinacije tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem (37,5 mg/325 mg) štirikrat na dan (slika 4). Odmerjanje je eden od mnogih dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje bolnikov. Dokazano je, da zmanjšanje števila dnevnih odmerkov s formulacijami s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in omogoča boljši nadzor nad simptomi pri številnih bolezenskih stanjih (12, 13). Tudi specifično pri tramadolu in drugih opioidih je dokazano, da jemanje formulacij s podaljšanim sproščanjem izboljša sodelovanje bolnikov in lahko zmanjša neprijetnosti, povezane z rednim jemanjem kratkodelujočih opioidov (14, 15).

Neprekinjeno ohranjanje stalne koncentracije zdravila v plazmi je izjemnega pomena za dober nadzor bolečine brez pojava prebijajoče bolečine. Ker je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju s kratko delujočimi analgetiki pogosto težavno, nastajajo vrzeli v nadzoru bolečine; smernice pri obvladovanju bolečine zato priporočajo uporabo zdravil z daljšim delovanjem. Poleg stalnejšega nadzora bolečine podnevi oblike s podaljšanim sproščanjem zagotavljajo tudi boljši nadzor bolečine ponoči (7).

Poleg stalnega lajšanja bolečine je zelo pomembno tudi hitro lajšanje bolečine – bodisi na začetku ob nastopu bolečine ali pa pri prebijajoči bolečini. Kljub podaljša-



Slika 4. Primer dnevnega odmerjanja primerljivih odmerkov Dorete SR in Dorete (fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem).

nemu sproščanju tramadola in paracetamola iz Doreta SR plast tablete s takojšnjim sproščanjem zagotavlja hitro sproščanje paracetamola in tako hiter začetek analgetičnega delovanja, primerljiv s tistim pri tabletah tramadola/paracetamola s takojšnjim sproščanjem.

Farmacevtske oblike tramadola s podaljšanim sproščanjem povzročajo manjša nihanja koncentracij tramadola v plazmi, kar vodi do manjše izraženosti od koncentracije odvisnih neželenih učinkov, kot so slabost, omotica ali bruhanje (7, 15). V dvojno slepi raziskavi se je pri bolnikih, ki so jemali tramadol s podaljšanim sproščanjem, slabost pojavljala statistično pomembno redkeje, intenzivnost slabosti pa je bila manjša (16). Doreta SR vsebuje tramadol v obliki s podaljšanim sproščanjem, zato lahko upravičeno pričakujemo, da bo v klinični praksi pokazala podobne prednosti.

ZAKLJUČEK

Doreta SR je nova fiksna kombinacija tramadola in paracetamola s podaljšanim sproščanjem v obliki dvoplastnih tablet. Ponuja vse prednosti te kombinacije učinkovin, poleg tega pa je učinek tablete Doreta SR v primerjavi s fiksno kombinacijo tramadola in paracetamola s takojšnjim sproščanjem enako hiter, vendar dolgotrajnejši. Tako omogoča stalnejši nadzor bolečine in manjši pojav prebijajoče bolečine, boljši nadzor bolečine ponoči in tako potencialno boljšo kakovost spanja. Lahko izboljša sodelovanje bolnika, saj poenostavlja režim odmerjanja s štirikrat na dvakrat na dan. Doreta SR je trenutno edina dostopna fiksna kombinacija tramadola in paracetamola v Evropi v obliki s podaljšanim sproščanjem.

LITERATURA

1. McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs*. 2003; 63 (11): 1079–86.
2. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000; 60 (1): 139–76.
3. Desmeules J, Rollason V, Piguet V, et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003; 28: 7–11.
4. Schug SA. Combination analgesia in 2005 – a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (Suppl 1): 16–21.
5. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001; 48 (3): 79–81.
6. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2012–2014 [citirano 2016 Apr 21]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=%28\[TXIMELAS1\]=_doreta+sr*%29&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=%28[TXIMELAS1]=_doreta+sr*%29&SearchOrder=4&SearchMax=301)
7. Lee JH, Lee CS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther*. 2013; 35 (11): 1830–40.
8. Merslavič M, Brvar N, Ulč I, et al. Randomizirana, navkrižna primerjalna študija biološke uporabnosti dveh formulacij tramadol hidroklorida/paracetamola po večkratnem odmerjanju zdravim prostovoljcem v dveh periodah in z dvema sekvencama [Podatki iz registracijske dokumentacije]. Novo mesto: Krka, d. d.; 2014.

9. Karhu D, Fradette C, Potgieter MA, et al. Comparative pharmacokinetics of a once-daily tramadol extended-release tablet and an immediate-release reference product following single-dose and multiple-dose administration. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50 (5): 544–53.
10. Lintz W, Barth H, Osterloh G, et al. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: capsules. *Arzneimittelforschung.* 1986; 36 (8): 1278–83.
11. Mongin G. Tramadol extended-release formulations in the management of pain due to osteoarthritis. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7 (12): 1775–84.
12. Richter A, Anton SF, Koch P, et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther.* 2003; 25 (8): 2307–35.
13. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001; 23 (8): 1296–310.
14. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am.* 2003; 38 (3): 435–45.
15. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12 (11): 1757–68.
16. Raber M, Hoffman S, Junge K, et al. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clin Drug Invest.* 1999; 17 (6): 415–23.

Prispelo 19. 4. 2016