

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Doreta® 37,5 mg/325 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 37,5 mg tramadol hidroklorur ekuivalent me 32,94 mg tramadol dhe 325 mg paracetamol.

Substancat ndihmëse me efekt të njohur

1 film tabletë e mbështjellur përmban 1,25 mg natrium.

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur.

Tabletat janë me ngjyrë të verdhë-kafe, ovale, pak bikonvekse.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Doreta tabletat indikohen për trajtimin simptomatik të dhimbjes së mesme deri te ajo e rëndë.

Përdorimi i Doreta duhet të kufizohet në pacientët tek të cilët dhimbja e mesme deri te ajo e rëndë konsiderohet se kërkon kombinim të tramadol dhe paracetamol (shiko gjithashtu seksionin 5.1).

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Përdorimi i Doreta duhet të kufizohet në pacientët tek të cilët dhimbja e mesme deri te ajo e rëndë konsiderohet se kërkon kombinim të tramadol dhe paracetamol.

Doza duhet të rregullohet në mënyrë individuale sipas intensitetit të dhimbjes dhe ndjeshmërisë së pacientit individual. Në përgjithësi duhet të përzgjidhet doza më e ulët efektive e analgjezisë. Nuk duhet të tejkalohet doza totale prej 8 tabletash për film tableta të mbështjellura 37,5 mg/325 mg (ekuivalente me 300 mg tramadol dhe 2600 mg paracetamol) në ditë. Intervali i dozimit nuk duhet të jetë më i shkurtër se gjashtë orë.

Të rriturit dhe adoleshentët (12 vjeç e lart)

Rekomandohet doza fillestare prej dy tabletave Doreta. Dozat shtesë mund të merren sipas nevojës, duke mos kaluar 8 tableta (të barasvlershme me 300 mg tramadol hidroklorur dhe 2600 mg paracetamol) në ditë.

Intervali i dozimit nuk duhet të jetë më pak se gjashtë orë.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Doreta nuk duhet në asnjë mënyrë të administrohet më gjatë sesa që është e nevojshme (shiko gjithashtu seksionin 4.4). Nëse kërkohet përsëritja e përdorimit apo trajtimi afatgjatë me Doreta si rezultat i natyrës dhe ashpërsisë së sëmundjes, atëherë duhet të bëhet monitorim i kujdesshëm dhe i rregullt (me ndërprerje në trajtim, atëherë kur është e mundshme), për të vlerësuar nëse është i domosdoshëm vazhdimi i trajtimit.

Popullata pediatrike

Përdorimi efektiv dhe i sigurt i Doreta nuk është vërtetuar te fëmijët nën moshën 12 vjeçare. Prandaj te ky grup i popullatës nuk rekomandohet trajtimi.

Pacientët e moshuar

Rregullimi i dozës zakonisht nuk është i domosdoshëm te pacientët deri në moshën 75 vjeçare pa manifestim hepatic klinik apo insuficiencë renale. Te pacientët e moshuar mbi moshën 75 vjeçare mund të ketë prolongim të eliminimit. Prandaj, nëse është e nevojshme, intervali i dozimit duhet të zgjatet sipas kërkesave të pacientit.

Insuficienca renale/dializa

Te pacientët me insuficiencë renale, eliminimi i tramadolit vonohet. Te këta pacientë duhet të kihet në konsideratë me shumë kujdes intervali i dozimit sipas nevojave të pacientit.

Dëmtimi hepatic

Te pacientët me dëmtim hepatic eliminimi i tramadolit vonohet. Te këta pacientë duhet të kihet në konsideratë me shumë kujdes intervali i dozimit sipas nevojave të pacientit (shiko seksionin 4.4). Për shkak të prezencës së paracetamolit, Doreta nuk duhet të përdoret te pacientët me dëmtim të rëndë hepatic (shiko seksionin 4.3).

Metoda e administrimit

Përdorim oral.

Tabletat duhet të gëlltiten të plota, me sasi të mjaftueshme të lëngut. Ato nuk duhen shtypur apo përthypur.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersenzitivitet në substancat aktive apo në ndonjërin nga ekscipientet e listuar në seksionin 6.1. Intoksikim akut me alkool, barnat hipnotike, analgjezikë që veprojnë në mënyrë qendrore, opioide apo barna psikotropike.

Doreta nuk duhet administruar pacientëve që janë duke marrë inhibitorë të monoaminë oksidazës apo brenda dy javëve nga tërheqja e tyre (shiko seksionin 4.5).

Dëmtim i rëndë hepatic.

Epilepsia që nuk kontrollohet me trajtim (shiko seksionin 4.4).

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Paralajmërimet

- Doza maksimale prej 8 tabletave Doreta nuk duhet të tejkalohet te të rriturit dhe adoleshentët në moshën 12 vjeç e më shumë. Për të shmangur mbidozimin e paqëllimshëm, pacientët duhet të këshillohen që të mos e tejkalojnë dozën e rekomanduar dhe të mos përdorin ndonjë tjetër produkt që përmban paracetamol (duke përfshirë edhe ato që jepen pa përshkrim të mjekut) apo tramadol hidroklorur në të njëjtën kohë pa u këshilluar me mjekun.
- Në rastet e dëmtimeve të rënda renale (klirensi i kreatininës <10 ml/min), nuk rekomandohet Doreta.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Te pacientët me dëmtim të rëndë hepatic nuk duhet të përdoret Doreta (shiko seksionin 4.3). Rreziqet nga mbidozimi me paracetamol janë më të mëdha te pacientët me sëmundje të mëlçisë jo-cirrotoke alkoolike. Në rastet mesatare duhet të merret në konsideratë me kujdes prolongimi i intervalit të dozimit.
- Në rastet e dëmtimit të rëndë respiratorë nuk rekomandohet Doreta.
- Tramadol nuk është i përshtatshëm si zëvendësim te pacientët e varur në opioide. Edhe pse është një agonist i opioideve, tramadoli nuk mund të shuaj simptomat e tërheqjes së morfinës.
- Te pacientët e trajtuar me tramadol që janë të prirur për sulme apo që marrin barna tjera që ulin prapen e sulmeve, posaçërisht inhibitorë të rimarrjes së serotoninës, anti-depresantëve triciklik, antipsikotikëve, analgjezikëve që veprojnë në mënyrë qendrore apo anestetikë lokal janë raportuar konvulziona. Pacientët epileptik të kontrolluar me trajtim apo pacientët e prirur për sulme duhet të trajtohen me Doreta vetëm në rast të rrethanave detyruese. Konvulsionet janë raportuar te pacientët që marrin tramadol në nivele të rekomanduara të dozës. Rreziku mund të rritet kur dozat e tramadolit tejkalojnë kufirin e sipërm të rekomanduar të dozës.
- Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm i agonistëve-antagonistëve opioidë (nalbufinës, buprenorfinës, pentazocinës) (shih pjesën 4.5).

Sindromi i serotoninës

Sindroma e serotoninës, një gjendje potencialisht kërcënuese për jetën, është raportuar tek pacientët që marrin tramadol në kombinim me agjentë serotonergjikë të tjerë ose vetëm me tramadol (shih pjesët 4.5, 4.8 dhe 4.9).

Nëse trajtimi i njëkohshëm me agjentë serotonergjikë të tjerë është i garantuar klinikisht, këshillohet vëzhgimi i kujdesshëm i pacientit, posaçërisht gjatë fillimit të trajtimit dhe rritjes së dozës.

Simptomat e sindromës së serotoninës mund të përfshijnë ndryshime të gjendjes mendore, pavarësi jostabile, anomali neuromuskulare dhe/ose simptoma gastrointestinale.

Nëse dyshohet në sindromën e serotoninës, duhet të merret parasysh reduktimi i dozës ose ndërprerja e terapisë varësisht nga ashpërsia e simptomave. Tërheqja e barnave serotonergjike zakonisht sjell përmirësim të shpejtë.

Çrregullimet e frymëmarrjes që lidhen me gjumin

Opioidet mund të shkaktojnë çrregullime të frymëmarrjes të lidhura me gjumin, duke përfshirë apnean qendrore të gjumit (CSA) dhe hipokseminë e lidhur me gjumin. Përdorimi i opioideve e rrit rrezikun e CSA varësisht nga doza. Tek pacientët që paraqesin CSA, merreni parasysh uljen e dozës totale të opioideve.

Insuficiencia adrenale

Analgjezikët opioidë mund të shkaktojnë nganjëherë insuficiencë adrenale reversibile që kërkon monitorim dhe terapi zëvendësuese të glukokortikoidëve. Simptomat e insuficiencës adrenale akute ose kronike mund të përfshijnë p.sh. dhimbjet e forta abdominale, të përziera dhe të vjellat, shtypjen e ulët të gjakut, lodhjen ekstreme, uljen e oreksit dhe humbjen e peshës.

Masa paraprake të veçanta për përdorim

Rreziku nga përdorimi i njëkohshëm i barnave qetësuese si benzodiazepinat ose barnat e lidhura me to

Përdorimi i njëkohshëm i barit Doreta me sedativë siç janë benzodiazepinët ose barnat e ngjajshme mund të çojë në qetësim, depresion respirator, komë dhe vdekje. Për shkak të këtij rreziku, përshkrimi i njëkohshëm me këto barna sedative duhet të rezervohet për pacientët për të cilët nuk janë të mundshme mundësitë alternative për trajtim. Nëse mirret vendimi që njëkohësisht të përshkruhet Doreta me sedativë, duhet të aplikohet doza efektive më e vogël, ndërsa kohëzgjatja e trajtimit duhet të jetë sa më e shkurtër.

Pacientët duhet të përcillen me kujdes për shkak të shenjave dhe simptomave të depresionit respirator dhe qetësimi. Në lidhje me këtë, iu rekomandohet pacientëve dhe kujdestarëve të tyre që të njoftohen me këto simptoma (shih seksionin 4.5).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Toleranca, varësia fizike dhe psikologjike mund të zhvillohen madje edhe në dozat terapeutike, posaçërisht pas përdorimit afatgjatë. Nevoja klinike për trajtim analgjezik duhet të shqyrtohet rregullisht (shiko pjesën 4.2). Te pacientët e varur në opioide dhe pacientët me të kaluar me abuzim të drogave apo vartësi në droga, trajtimi duhet të jetë vetëm për periudhë të shkurtër dhe nën mbikëqyrje mjekësore.

Doreta duhet të përdoret me kujdes te pacientët me traumë kraniale, te pacientët e prirur për çrregullim konvulziv, çrregullim të traktit biliar, në gjendje shoku, në gjendje të ndryshuar të vetëdijes për arsye të panjohura, me probleme që ndikojnë në qendrën respiratore apo në funksionin respirator, apo me presion të rritur intra-kranial.

Mbidozimi me paracetamol mund të shkaktojë toksicitet hepatic te disa pacientë.

Simptomat e reaksioneve të tërheqjes, të ngjashme me ato që paraqiten gjatë tërheqjes së opiateve, mund të paraqiten edhe në doza terapeutike dhe për trajtimet afatshkurta (shiko seksionin 4.8). Kur pacienti nuk kërkon më tej terapinë me opioid, mund të rekomandohet tërheqja graduale e dozës për ti parandaluar simptomat e tërheqjes.

Në një studim, përdorimi i tramadolit gjatë anestezisë së përgjithshme me enflurane dhe oksid nitroz është raportuar se avancoi rizgimin intra-operativ. Derisa të ketë informata të mëtejme në dispozicion, duhet të shmanget përdorimi i tramadolit gjatë planeve për anestezion të lehtë.

Këshillohet kujdes nëse paracetamoli jepet njëkohësisht me flukloksacilinën për shkak të rritjes së rrezikut nga acidoza metabolike e lartë e boshllëkut anion (ang. HAGMA), veçanërisht tek pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave, sepsë, kequshqyerje dhe burime të tjera të deficiencës së glutacionit (p.sh. alkoolizmi kronik) si dhe ata që përdorin doza maksimale ditore të paracetamolit. Rekomandohet monitorim i afërt, duke përfshirë matjen e 5-oksoprolinës urinare.

Metabolizmi CYP2D6

Tramadoli metabolizohet me ndihmën e enzimit të mëlçisë CYP2D6. Nëse pacienti ka mungesë ose plotësisht i mungon ky enzim, nuk mund të fitohet efekti analgjetik adekuat. Vlerësimet tregojnë se rreth 7% të popullatës së Kaukazit mund të ketë këtë deficit. Megjithatë nëse metabolizmi i pacientit është ultra i shpejtë, ekziston rreziku nga paraqitja e efekteve anësore të toksicitetit opioid, madje edhe tek dozat e përshkruara të zakonshme.

Simptomat e përgjithshme të toksicitetit opioid përfshijnë konfuzion, përgjumje, frymëmarrje të cekët, pupila të vogla, të përziera, të vjella, kapsllëk dhe mungesë të oreksit. Në rastet e rënda kjo mund të përfshijë simptomat e qarkullimit dhe depresionit respirator, e cila mund të jetë e rrezikshme për jetë dhe shumë rrallë fatale. Vlerësimi i prevalencës tek personat me metabolizmin ultra të shpejtë janë përmbledhur në vazhdim.

Popullata	Prevalenca %
Afrikane/Etiopiane	29%
Afro Amerikane	3,4% deri 6,5%
Aziatike	1,2% deri 2%
Kaukazi	3,6% deri 6,5%
Grek	6,0%
Hungarez	1,9%
Evropa Veriore	1% to 2%

Aplikim Post-operativ tek fëmijët

Në literaturën e publikuar janë publikuar raportet se tramadol pas operacionit tek fëmijët pas tonilektomisë dhe/ose adenoidektomisë për apnenë obstruktive për gjumë, ka sjellur deri tek dukuritë e rralla, por të rrezikshme për jetë. Nevojitet kujdes ekstrem kur tramadoli aplikohet tek fëmijët për

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

lehtësim post-operativ të dhimbjeve dhe duhet për së afërmi të përcillen simptomat e toksicitetit opioid, përfshirë depresionin respirator.

Fëmijët me funksionin respirator të dëmtuar

Tramadoli nuk rekomandohet për përdorim tek fëmijët me funksionin respirator të dëmtuar, përfshirë çregullimet neuromuskulare, sëmundjet e rënda respiratore ose të zemrës, infeksioni i rrugëve të sipërme të frymëmarrjes ose mushkërive, traumat e shumëfishta dhe procedurat e gjera kirurgjike. Këta faktorë mund ti përkeqësojnë simptomat e toksicitetit opioid.

Natriumi

Ky bar përmban 1 mmol natrium (23 mg) për dozë, dhe në esencë është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Përdorimi i njëkohshëm kundërrindkohet me:

- *Inhibitorë jo-selektiv të MAO*
Rreziku nga sindroma serotoninergjike: diarre, takikardi, hiperhidrozë, dridhje, gjendje hutie, madje edhe koma.
- *Inhibitorë selektiv A të MAO*
Ekstrapolimi nga inhibitorët jo-selektiv të MAO, rreziku nga sindroma serotoninergjike: diarre, takikardi, hiperhidrozë, dridhje, gjendje hutie, madje edhe koma.
- *Inhibitorë selektiv B të MAO*
Simptomat të ngacmimit qendror evokative të sindromës serotoninergjike: diarre, takikardi, hiperhidrozë, dridhje, gjendje hutie, madje edhe koma.

Në rast të trajtimit të kohëve të fundit me inhibitorë të MAO, duhet të ketë një vonesë prej dy javëve para trajtimit me tramadol.

Përdorimi i njëkohshëm nuk rekomandohet me:

- *Alkool*
Alkooli rritë efektin qetësues të anagjezikëve opioid. Efekti në vigjilencë mund të bëjë të rrezikshëm vozitjen e automjeteve dhe përdorimin e makinerive. Shmangni pirjen e pijeve alkoolike dhe të produkteve mjekësore që përmbajnë alkool.
- *Karbamazepina dhe nxitësit tjerë të enzimave*
Rreziku i efikasitetit të reduktuar dhe kohëzgjatjes më të shkurtër për shkak të përqendrimeve të zvogëluara të tramadolit në plazma.
- *Agonistët-antagonistët e opioideve (buprenorfina, nalbufina, pentazocine)*
Zvogëlimi i efektit analgjesik nga efekti konkurrues bllokues në receptorë, me rrezik të paraqitjes së sindromës së tërheqjes.

Përdorimi i njëkohshëm që duhet të merret në konsideratë

- Tramadol mund të nxitë konvulziona dhe të rrisë potencialin për inhibitorë selektiv të rimarrjes së serotoninës (SSRI-të), inhibitorët e rimarrjes së serotoninës-norepinefrinës (SNRI-të), antidepressantët triciklik, antipsikotikët dhe produktet tjera mjekësore që ulin prapën e sulmit (siç janë bupropioni, mirtazapina, tetrahidrokanabinoli), që të shkaktojnë konvulziona.
- Përdorimi i njëkohshëm terapeutik i tramadol dhe barnave serotoninergjike siç janë inhibitorët selektiv të rimarrjes së serotoninës (SSRI-të), inhibitorët e rimarrjes së serotoninës-norepinefrinës (SNRI-të), inhibitorët e MAO (shiko seksionin 4.3), antidepressantët triciklik dhe mirtazapina mund të shkaktojnë sindromën e serotoninës, sëmundje potencialisht kërcënuese për jetën (shih pjesët 4.4 dhe 4.8).
- *Derivatet tjera të opioideve (duke përfshirë barnat antitusive dhe trajtimet zëvendësuese), benzodiazepinat dhe barbituratet:* rrezikshmëria e rritur nga depresioni respirator i cili mund të jetë fatal në rastet e mbidozimit.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- *Depresantët tjerë të sistemit nervor qendror*, siç janë derivatet tjera të opioideve (duke përfshirë barërat antitusive dhe trajtimet zëvendësuese), barbituratet, benzodiazepinat, anksiolitikët tjerë, hipnotikët, antidepressantët sedativ, antihistaminat sedative, neuroleptikët, barnat antihipertenzive që veprojnë në mënyrë qendrore, talidomidi dhe baklofeni. Këto barna aktive mund të shkaktojnë rritje të depresionit qendror. Efekti në vigjilencë mund të bëjë të rrezikshme vozitjen e automjeteve dhe përdorimin e makinerive.
- Produkte mjekësore qetësuese si benzodiazepinat ose substancat e ngjashme: Përdorimi i njëkohshëm i opioideve me barna qetësuese siç janë benzodiazepinat ose barnat e lidhura me to, e shton rrezikun nga sedacioni, depresioni i frymëmarrjes, koma dhe vdekja për shkak të efekteve depresive aditive të SNQ-së. Doza dhe kohëzgjatja e përdorimit të njëkohshëm duhet të kufizohen (shih pjesën 4.4).
- Sipas rastit mjekësor, vlerësimi e kohëpaskohshëm i kohës së protrombinës duhet të bëhet kur Doreta dhe përbërës të ngjashëm me varfarinën jepen njëkohësisht për shkak se janë raportuar nivele të ngritura të INR-së.
- Në një numër të limituar të studimeve aplikimi para-operativ dhe pas-operativ i antagonistit antiemetik 5-HT₃ *ondansetron* ka rritur nevojën për tramadol te pacientët me dhembje pas operimit.
- Duhet pasur kujdes kur paracetamoli përdoret njëkohësisht me flukloksacilinën, sepse marrja e njëkohshme është shoqëruar me acidozë metabolike të lartë të boshllëkut anion, veçanërisht tek pacientët me faktorë rreziku (shih pjesën 4.4).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqyerja me gji

Shtatzënia

Meqë Doreta është kombinim fiks i përbërësve aktiv duke përfshirë tramadolin, ajo nuk duhet përdorur gjatë shtatzënisë.

Të dhënat lidhur me paracetamol:

Një pjesë e madhe e të dhënave për gratë shtatzëna nuk tregojnë toksicitet as malformativ, as feto/neonatal. Studimet epidemiologjike për zhvillimin neurologjik tek fëmijët që i janë ekspozuar paracetamolit në mitër tregojnë rezultate jo bindëse.

Të dhënat lidhur me tramadol:

Tramadol nuk duhet të përdoret gjatë shtatzënisë pasi që nuk ka dëshmi adekuate në dispozicion për të vlerësuar sigurinë e tramadolit te gratë shtatzënë. Tramadoli i administruar para apo gjatë lindjes nuk ndikon në kontraktueshmërinë uterine. Te të porsalindurit mund të nxitë ndryshime në shkallën respiratore të cilat zakonisht nuk janë klinikisht relevante. Trajtimi afatgjatë gjatë shtatzënisë mund të çojnë në simptoma të tërheqjes te të porsalindurit pas lindjes, si pasojë e habituacionit.

Ushqyerja me gji

Meqë Doreta është kombinim fiks i përbërësve aktiv duke përfshirë tramadolin, ajo nuk duhet të përdoret më shumë se një herë gjatë ushqyerjes me gji, apo në mënyrë alternative, ushqyerja me gji duhet ndërprerë gjatë trajtimit me tramadol.

Të dhënat lidhur me paracetamol:

Paracetamoli ekskretohet në qumështin e gjirit, por jo në sasi klinikisht të rëndësishme. Të dhënat e publikuara në dispozicion lidhur me paracetamolin nuk e kundër-indikojnë atë për ushqyerje me gji nga gratë që përdorin produkte mjekësore me një përbërës që përmban vetëm paracetamol.

Të dhënat lidhur me tramadol:

Afërsisht 0,1% e dozës së tramadolit te nëna ekskretohet në qumështin e gjirit. Në periudhën e menjëhershme post-partum, për dozën orale ditore prej 400 mg për nënën, kjo korrespondon me sasinë mesatare të tramadolit të gëlltitur nga foshnjat që ushqehen me qumësht gjiri prej 3% të dozës së nënës

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

të rregulluar në bazë të peshës. Për këtë arsye tramadol nuk duhet përdorur gjatë ushqyerjes me gji, apo në mënyrë alternative, ushqyerja me gji duhet ndërprerë gjatë trajtimit me tramadol. Në përgjithësi nuk është e nevojshme ndërprerja e ushqyerjes me gji pas një doze të vetme të tramadolit.

Fertiliteti

Vrojtimi pas tregtimit nuk sugjeron ndonjë efekt të tramadolit në fertilitet.

Studimet në kafshë nuk kanë treguar efekt të tramadolit në fertilitet. Nuk është kryer asnjë studim për fertilitetin me kombinimin e tramadolit dhe paracetamolit.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Tramadol hidrokloruri mund të shkaktojë trulllosje apo marramendje, e cila mund të rritet nga alkooli apo depresantët tjerë të SNQ-së. Nëse preket nga kjo, pacienti nuk duhet të vozisë apo të përdorë makineri.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Reaksionet negative që mund të paraqiten gjatë trajtimit me Doreta janë klasifikuar në grupet në vijim të renditura sipas shpeshtësisë së paraqitjes:

- shumë e zakonshme ($\geq 1/10$);
- e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$);
- e pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$);
- e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$);
- shumë e rrallë ($< 1/10,000$);
- nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Në secilin grupim të shpeshtësisë, efektet e padëshirueshme janë paraqitur të renditura sipas nivelit të ashpërsisë në rënie.

Efektet e padëshirueshme të raportuara më së shpeshti gjatë eksperimenteve klinike të kryera me kombinimin paracetamol/tramadol ishin nauzea, marramendja dhe përgjumja, të vërejtura te më shumë se 10% e pacientëve.

Shpeshtësia e efekteve të padëshirueshme të listuara sipas sistemeve individuale të organeve:

	Shumë e zakonshme	E zakonshme	E pazakonshme	E rrallë	Shumë e rrallë	Nuk dihet
Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri						hipoglikemi
Çrregullimet psikiatrike		gjendje hutie, ndryshim disponimi, (shqetësim, nervozizëm, disponim euforik), çrregullim	depresion, halucinacione, ankthe	delirium, vartësi në bar	abuzim *	

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		gjumi				
Çrregullimet e sistemit nervor	marramendje, përgjumje	dhimbje koke, dridhje	kontraksione të pavullnetshme muskulare, paraestezi, amnezia	ataksia, konvulzion e, sinkope, çrregullimet e të folurit		sindromi i serotoninës
Çrregullimet e syrit				turbullim i të pamurit, mioza, midriaza		
Çrregullimet e veshit dhe labirintit			tinit			
Çrregullimet kardiake			palpitacione, takikardi, aritmi			
Çrregullimet vaskulare			hipertension, skuqje e nxehhtë			
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale			dispnea			lemza
Çrregullimet gastrointestinale	nauze	vjellje, konstipacion, tharje e gojës, diarre, dhimbje abdominale, dispepsi, fryrje	disfagia, melaena			
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror		hiperhidrozë, prurit	reaksione dermale (p.sh. skuqje, urtikarie)			
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar			albuminuria, çrregullimet e mikturimit (disuria dhe mbajtja e urinës)			
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të dhënies			dridhje, dhembje gjoksi			
Kërkimet			rritja e transaminazës			

*Të raportuara në vërejtjet pas tregimit.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Edhe pse nuk janë vërejtur gjatë eksperimenteve klinike, paraqitja e efekteve të padëshirueshme në vijim të cilat njihen se janë të lidhura me administrimin e tramadolit apo paracetamolit nuk mund të përjashtohet:

Tramadol

- Hipotensioni postural, bradikardia, kolapsi (tramadol).
- Vrojtimi pas tregtimit i tramadolit ka zbuluar ndryshime të rralla të efektit të varfarinës, duke përfshirë ngritjen e kohëve të protrombimit.
- Raste të rralla: reaksione alergjike me simptoma respiratore (p.sh. dispnea, bronkospazma, gulçimi, edema angioneurotike) dhe anafilaksa.
- Raste të rralla: ndryshime në apetit, ligështim motorik dhe depresion respirator.
- Efektet anësore psiqike mund të paraqiten pas administrimit të tramadolit të cilat dallojnë individualisht në intensitet dhe natyrë (varësisht nga personaliteti dhe kohëzgjatja e barit). Këto përfshijnë ndryshime në disponim, (disponimi zakonisht euforik, disforia e herëpashershme), ndryshime në aktivitet (zakonisht shuarje, kohë pas kohe rritje) dhe ndryshime në kapacitetin konjitiv dhe sensorial (p.sh. çrregullimet e perceptimit të sjelljeve të vendimit).
- Përkeqësimi i astmës është raportuar edhe pse marrëdhënia shkaktuese nuk është vërtetuar.
- Simptomat e sindromës së tërheqjes së barit, të ngjashme me ato që paraqiten gjatë tërheqjes së opiateve mund të paraqiten si në vijim: agjitacioni, ankthi, nervozizmi, pagjumësia, hiperkinezia, tremori dhe simptomat gastrointestinale. Simptomat tjera që janë vërejtur shumë rrallë nëse tramadol hidrokloruri është ndërprerë në mënyrë të menjëhershme përfshijnë: sulmet e panikut, ankthin e rëndë, halucionacionet, paraestezia, tinitin dhe simptomat e pazakonshme të SNQ-së.

Paracetamol

- Efektet negative të paracetamolit janë të rralla por mund të paraqitet hipersenzitivitet duke përfshirë skuqjen e lëkurës. Ka pasur raportime të diskrazës të gjakut duke përfshirë trombocitopeninë dhe agranulocitozën, por këto nuk janë domosdoshmërisht të ndërlidhura në shkak me paracetamol.
- Ka pasur disa raportime që sugjerojnë që paracetamoli mund të shkaktojë hipoprotrombineminë kur administrohet me komponime të ngjashme me varfarin. Në studimet tjera, koha e protrombimit nuk ka ndryshuar.
- Janë raportuar raste shumë të rralla të reaksioneve në lëkurë.

Raportimi i efekteve anësore

Nëse ndonjë efekt anësor përkeqësohet, ose nëse vëreni ndonjë efekt anësor që nuk përfshihet në këtë fletudhëzim, ju lutemi njoftojeni mjekun ose farmacistin tuaj. Duke raportuar efektet anësore ju ndihmoni në sigurimin e më shumë të dhënave rreth sigurisë së këtij bari. Ju mund të raportoni efektet anësore edhe drejtpërdrejtë në Agjencinë për Produkte dhe Pajisje Medicinale të Kosovës (AKPPM): www.akppm.com

4.9 Mbidozimi

Doreta është kombinim fiks i përbërësve aktiv. Në rast të mbidozimit, simptomat mund të përfshijnë shenja dhe simptoma të toksicitetit të tramadolit apo paracetamolit apo të dy këtyre përbërësve.

Simptomat e mbidozës nga tramadol

Në parim, në rast të intoksikimit me tramadol, priten simptoma të ngjashme me ato të analgetikëve (opioideve) tjera që veprojnë në mënyrë qendrore. Këto në veçanti përfshijnë miozën, vjelljen, kolapsin kardiovaskular, çrregullimet në vetëdije deri në koma, konvulzionet dhe depresionin respirator deri në arrest respirator. Është raportuar edhe sindroma e serotoninës.

Simptomat e mbidozës nga paracetamoli

Mbidozimi është shqetësim i veçantë të fëmijët e vegjël. Simptomat e mbidozimit me paracetamol në

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

24 orët e para janë zbehja, nauzea, vjellja, anoreksia dhe dhimbja abdominale. Dëmtimi i mëlçisë mund të bëhet i dukshëm 12 deri 48 orë pas gëlltimit. Mund të paraqiten abnormalitete në metabolizimin e glukozës dhe acidoza metabolike. Në rastet e helmimit të rëndë, insuficienca hepatike mund të përparojë deri në encefalopati, koma apo vdekje. Insuficienca akute renale me nekrozë akute tubulare mund të zhvillohen edhe pa dëmtim të rëndë të mëlçisë. Janë raportuar aritmi kardiake dhe pankreatit.

Dëmtimi i mëlçisë është i mundshëm te të rriturit që kanë marrë 7,5-10 g apo më shumë paracetamol. Konsiderohet që sasi të tepërta të metabolitit toksik (zakonisht në mënyrë adekuate i detoksifikuar përmes glutionit kur gëlltiten dozat normale të paracetamolit), lidhen në mënyrë të pakthyeshme me indin e mëlçisë.

Trajtimi emergjent

- Transferi i menjëhershëm në njësinë e specializuar.
- Mbatja e funksioneve respiratore dhe të qarkullimit të gjakut.
- Para fillimit të trajtimit, duhet të merret mostra e gjakut sa më shpejt që mundet pas mbidozimit në mënyrë që të matet përqendrimi në plazmë i paracetamolit dhe tramadolit për të kryer analizat hepatike.
- Kryerja e analizave hepatike në fillim (të mbidozimit) dhe përsëritja çdo 24 orë. Rritja e nivelit të enzimave hepatike (ASAT, ALAT) zakonisht monitorohet, e cila normalizohet pas një apo dy javëve.
- Zbrazja e stomakut duke e bërë pacientin që të vjellë (kur pacienti është me vetëdije) përmes iritimit apo shpëlarjes gastrike.
- Masat mbështetëse si mbajtja e funksionimit të rrugëve të frymëmarrjes dhe mbajtja e funksionit kardiovaskular duhet të fillohet; naloksoni duhet të përdoret për të kthyer mbrapsht depresionin respirator; sulmet mund të kontrollohen me diazepam.
- Tramadoli eliminohet në nivel minimal nga serumit përmes hemodializës apo hemofiltrimit. Prandaj trajtimi i intoksikimit akut me Doreta me vetëm hemodializë apo hemofiltrim nuk është i përshtatshëm për detoksifikim.

Trajtimi i menjëhershëm është thelbësor në menaxhimin e mbidozimit me paracetamol. Me gjithë mungesën e simptomave të konsiderueshme të hershme, pacientët duhet të referohen në spital urgjentisht për kujdes të menjëhershëm mjekësor dhe çdo i rritur apo adoleshent që ka gëlltimit rreth 7,5 g apo më shumë paracetamol në 4 orët paraprake apo çdo fëmijë që ka gëlltimit ≥ 150 mg/kg paracetamol në 4 orët paraprake duhet t'i nënshtrohet shpëlarjes gastrike. Përqendrimet e paracetamolit në gjak duhet të maten pas 4 orëve pas mbidozimit në mënyrë që të jetë në gjendje për të vlerësuar rrezikun e zhvillimit të dëmtimit në mëlçi (përmes nomogramit për mbidozim me paracetamol). Mund të jetë i nevojshëm administrimi i metioninës orale apo N-acetilcisteinës (NAC) intravenoze që mund të ketë efekt të dobishëm deri në 48 orë pas mbidozimit. Administrimi i N-acetilcisteinës (NAC) intravenoze është më e dobishmja kur iniciohet brenda 8 orëve pas gëlltimit së mbidozës. Megjithatë, NAC duhet të jepet prapëseprapë nëse koha e prezantimit është më e madhe se 8 orë pas mbidozimit dhe të vazhdohet për kursin e plotë të terapisë. Trajtimi NAC duhet të fillohet menjëherë kur dyshohet në mbidozim masiv. Masat e përgjithshme mbështetëse duhet të jenë në dispozicion.

Pavarësisht nga sasia e raportuar e paracetamolit të gëlltimit, antidoti për paracetamol, NAC, duhet të administrohet në mënyrë orale apo intravenoze, sa më shpejt që mundet, nëse është e mundshme, brenda 8 orëve pas mbidozimit.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Grupi farmakoterapeutik: Analgjetik, opioidët në kombinim me analgjetikët joopioid, tramadoli dhe paracetamoli, **ATC kodi:** N02AJ13

Analgjetikët

Tramadol është një analgjetik opioid që vepron në sistemin nervor qendror. Tramadol është agonist i pastër jo-selektiv i receptorëve të opioidëve μ , δ , dhe κ me afinitet më të lartë për receptorët μ . Mekanizmat tjerë të cilët kontribuojnë në efektin e tij analgjesik janë inhibimi i rimarrjes neuronale të noradrenalinës dhe përmirësimi i lirit të serotoninës. Tramadoli ka efekt antitusiv. Ndryshe nga morfina, një gamë e gjerë e dozave analgjetike të tramadolin nuk ka efekt depresant respirator. Ngjashëm, nuk ndryshon motiliteti gastrointestinal. Efektet kardiovaskulare zakonisht janë të lehta. Fortësia e tramadolit konsiderohet të jetë një e dhjeta deri në një e gjashta e fortësisë së morfines.

Mekanizmi i veprimit

Mekanizmi i saktë i vetive analgjetike të paracetamolit është i panjohur dhe mund të përfshijë efekte qendrore dhe periferike.

Doreta pozicionohet si analgjetik i shkallës II në shkallën e dhimbjes së WHO dhe duhet të shfrytëzohet nga mjeku në pajtueshmëri me rrethanat.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Tramadoli administrohet në formë racemike dhe format [-] dhe [+] të tramadolit dhe metabolitit të tij M1, detektohen në gjak. Edhe pse tramadoli absorbohet shpejtë pas administrimit, absorbimi i tij është më i ngadalshëm (dhe gjysmë-jeta e tij më e gjatë) sesa e paracetamolit.

Pas administrimit të vetëm oral të tabletës tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), përqendrimet maksimale në plazmë prej 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 4,2 μ g/ml (paracetamol) arrihen pas 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 0,9 h (paracetamol) respektivisht. Gjysmë-jetët mesatare të eliminimit $t_{1/2}$ janë 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 2,5 h (paracetamol).

Gjatë studimeve farmakokinetike me vullnetarë të shëndetshëm, pas administrimit të një doze të vetme dhe të përsëritur orale të Doreta, nuk janë vërejtur ndryshime të konsiderueshme klinike në parametrat kinetik të secilit përbërës aktiv, krahasuar me parametrat e përbërësve aktiv të përdorur si të vetëm.

Absorbimi

Tramadoli racemik absorbohet shpejt dhe pothuajse në tërësi pas administrimit oral.

Biodisponueshmëria mesatare absolute e një doze të vetme prej 100 mg është afërsisht 75%. Pas administrimit të përsëritur, biodisponueshmëria rritet dhe arrin afërsisht 90%.

Pas administrimit të Doreta, absorbimi oral i paracetamolit është i shpejtë dhe pothuajse i plotë dhe ndodhë kryesisht në zorrën e hollë. Përqendrimet maksimale në plazmë të paracetamolit arrihen në një orë dhe nuk ndryshohen me administrim të njëkohshëm të tramadolit.

Administrimi oral i Doreta me ushqim nuk ka efekt të konsiderueshëm në përqendrimet maksimale të tij në plazmë apo në shkallën e absorbimit të cilit do përbërës aktiv, tramadoli apo paracetamoli, andaj Doreta mund të merret në mënyrë të pavarur nga koha e ngrënies.

Shpërndarja

Tramadol ka afinitet të lartë në inde ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Ai ka lidhje me proteinat në plazmë prej rreth 20%.

Paracetamol duket se shpërndahet gjerësisht nëpër shumicën e indeve të trupit përveç atë dhjamor.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Vëllimi i dukshëm i shpërndarjes së tij është rreth 0,9 l/kg. Një pjesë relativisht e vogël (~20%) e paracetamolit lidhet me proteinat në plazmë.

Biotransformimi

Tramadol në shkallë të gjerë metabolizohet pas administrimit oral. Rreth 30% e dozës ekskretohet në urinë si bar i pandryshuar, ndërsa 60% e dozës ekskretohet si metabolite.

Tramadol metabolizohet përmes *O*-dimetilimit (i katalizuar nga enzima CYP2D6) në metabolitin M1, dhe përmes *N*-dimetilimit (i katalizuar nga CYP3A) në metabolitin M2. M1 metabolizohet më tej përmes *N*-demetilimit dhe me lidhjen me acidin glukuronik. Gjysmë-jeta e eliminimit nga plazma e M1 është 7 orë. Metaboliti M1 ka veti analgjesike dhe është më i fuqishëm sesa bari mëmë.

Përqendrimet në plazma të M1 janë disa fish më të ulëta sesa ato të tramadolit dhe kontributi në efektin klinik nuk ka të ngjarë të ndryshojë me dozim të shumëfishtë.

Paracetamol kryesisht metabolizohet në mëlçi përmes dy rrugëve kryesore hepatike: glukuronidacioni dhe sulfacioni. Rruga e fundit mund të shterohet shpejtë në doza mbi dozat terapeutike. Një pjesë e vogël (më pak se 4%) metabolizohet nga citokromi P450 në një produkt të ndërmjetëm aktiv (*N*-acetil benzokuinoneimina) i cili, në kushte normale të përdorimit, shpejtë detoksifikohet nga glutacioni i reduktuar dhe ekskretohet në urinë pas lidhjes me cisteinë dhe acidin merkapturik. Sidoqoftë, gjatë mbidozimit të madh, sasia e këtij metaboliti rritet.

Eliminimi

Tramadoli dhe metabolitet e tij eliminohen kryesisht nga veshkat.

Gjysmë-jeta e paracetamolit është afërsisht 2 deri 3 orë te të rriturit. Ajo është me e shkurtër te fëmijët dhe pak më e gjatë te të porsalindurit dhe pacientët cirrotik. Paracetamoli kryesisht eliminohet nga formimi i derivateve të lidhura glukuro dhe sulfo- që varen nga doza. Më pak se 9% e paracetamolit ekskretohet e pandryshuar në urinë. Në rastet e insuficiencës renale, gjysmë-jeta e të dyja komponenteve prolongohet.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Nuk janë kryer studime para klinike me kombinimin e fiksuar (tramadol dhe paracetamol) për të vlerësuar efektet e tij karcinogjenike apo mutagjenike apo efektet e tij në fertilitet.

Nuk janë vërejtur efekte teratogjenike që mund t'i atribuohen barit në pasardhës të minjve të mëdhenj të trajtuar në mënyrë orale me kombinimin tramadol/paracetamol.

Kombinimi tramadol/paracetamol është dëshmuar të jetë embriotoksik dhe fetotoksik te minjtë e mëdhenj në dozën materno-toksike (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.m.th., 8,3 herë sa doza maksimale terapeutike te njerëzit. Nuk janë vërejtur efekte teratogjenike në këtë dozë. Toksiciteti në embrion dhe fetus rezulton në peshë të zvogëluar të fetusit dhe rritje të brinjëve të tepërta. Dozat më të ulëta, që shkaktojnë efekte më pak të rënda materno-toksike (10/87 dhe 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nuk kanë rezultuar në efekte toksike në embrion apo fetus.

Rezultatet e testeve standarde për mutagjenicitet nuk kanë zbuluar rrezik potencial gjenotoksik te njerëzit.

Rezultatet e testeve për karcinogjenicitet nuk sugjerojnë rrezik potencial të tramadolit për njeriun.

Studimet në kafshë me tramadol, në doza shumë të larta, kanë zbuluar efekte në zhvillimin e organeve, osifikim dhe vdekshmëri neonatale, të lidhura me materno-toksicitet. Fertiliteti, performanca riprodhuese dhe zhvillimi i pasardhësit nuk janë prekur. Tramadol kalon placentën. Nuk janë vërejtur efekte në fertilitet pas administrimit oral të tramadolit deri në dozat prej 50 mg/kg te minjtë e mëdhenj.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

meshkuj dhe 75 mg/kg te minjtë e mëdhenj femra.

Kërkimet e zgjeruara nuk kanë treguar dëshmi të rrezikut relevant gjenotoksik nga paracetamoli në doza terapeutike (d.m.th. jo toksike).

Studimet afatgjata te minjtë e mëdhenj dhe minjtë nuk kanë sjellë dëshmi për efekte relevante tumorogjenike me doza jo-hepatotoksike të paracetamolit.

Studimet me kafshë dhe përvoja e zgjeruar te njerëzit deri më tani nuk kanë nxjerrë dëshmi për toksicitet reproduktiv.

Nuk janë bërë studime konvencionale për vlerësimin e toksicitetit të paracetamolit ndaj riprodhimit dhe zhvillimit përmes përdorimit të standardeve të pranura aktualisht.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Bërthama e tabletës:

Amidon misri i pregjelatinizuar
Amidon glikolat natriumi (tip A)
Celulozë mikrokristalore (E460)
Stearat magnezi (E470b)

Film mbështjellësin:

Hipromellozë (E464)
Dioksid titani (E171)
Makrogol 400
Oksidi i verdhë i hekurit (E172)
Polisorbat 80

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërinë në raft

3 vjet

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Për këtë bar nuk kërkohen kushte të veçanta për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Blister (folie e bardhë PVC/PVDC, foli Alumini): 10 dhe 20 film tableta të mbështjellura (blister me 10 tableta) në kuti.

Të gjitha paketimet mund të mos tregtohen.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Nuk ka kërkesa të veçanta për hedhje.

Çfarëdo produkti i pashfrytëzuar mjekësor apo material i mbetur duhet të hedhet në pajtueshmëri me kërkesat vendore.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 2992/28/09/2022

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 18/04/2012

Data e ripërtirjes të fundit: 28/09/2022

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Janar, 2023.