

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

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Doreta® 75 mg/650 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 75 mg tramadol hidroklorur ekuivalente me 65,88 mg tramadol dhe 650 mg paracetamol.

Substancat ndihmëse me efekt të njohur

1 film tabletë e mbështjellur përmban 2,5 mg natrium.

Për listen e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Film tabletat e mbështjellura janë me ngjyrë portokalli të lehtë, ovale, bionvekse me vijë ndarëse në të dy anët, dimensionet: 20 mm x 8 mm.

Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Tabletat Doreta janë të indikuara si terapi simptomatike për dhimbje të mesme deri në të forta.

Përdorimi i barit Doreta duhet të kufizohet te pacientët për të cilët konsiderohet se trajtimi i dhimbjes së mesme deri në të fortë kërkon kombinimin e tramadolit dhe paracetamolit (shih seksionin 5.1).

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Përdorimi i barit Doreta duhet të kufizohet te pacientët për të cilët konsiderohet se trajtimi i dhimbjes së mesme deri në të fortë kërkon kombinimin e tramadolit dhe paracetamolit.

Doza duhet të përshtatet individualisht, për çdo pacientë në mënyrë të veçantë, sipas intenzitetit të dhimbjeve dhe përgjigjes së pacientit. Duhet të përzgjidhet në përgjithësi doza efikase më e ulët për analgjezinë.

Nuk duhet të tejkalohet doza totale prej 4 tabletash për film tableta të mbështjellura 75 mg/650 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 vjet dhe më të moshuar)

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

Rekomandohet doza initiale e një tablete Doreta. Dozat e shtesë mund të mirren, por nuk duhet të tejkalohen 4 tableta (që është ekuivalente me 300 mg hidroklorur tramadol dhe 2600 mg paracetamol) në ditë.

Intervali i dozimit nuk guxon të jetë më i vogël se gjashtë orë.

Doreta nuk guxon në asnjë rrethanë të përdoret më gjatë se sa që është e domosdoshme (shih seksionin 4.4). Nëse nevojitet terapia afatgjate ose e përsëritur me barin Doreta, për shkak të peshës dhe natyrës së sëmundjes, atëherë duhet të vendoset me kujdes, monitorimi i rregullt i pacientit (me ndërprerjen e terapisë, kur është e mundshme), për të vlerësuar nëse vazhdimi i terapisë është i domosdoshëm.

Popullata pediatrike

Efikasiteti dhe siguria e aplikimit të barit Doreta nuk janë vërtetuar tek fëmijët më të rinj se 12 vjeç. Prandaj aplikimi të popullatë nuk rekomandohet.

Pacientët e moshuar

Rregullimi i dozës zakonisht nuk është i nevojshëm tek pacientët deri në moshën 75 vjeçare pa shenja klinike të insuficiencës së mëlçisë ose veshkave. Tek pacientët deri në moshën 75 vjeçare eliminimi i barit mund të zgjatet. Prandaj, nëse është i nevojshëm, intervali i dozimit duhet të zgjatet në bazë të nevojave të pacientit.

Dëmtimi i veshkave/dializa

Tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave eliminimi mund të zgjatet. Tek këta pacientë duhet me kujdes të shqyrtohet zgjatja e intervalit të dozimit në përputhje me nevojat e pacientit.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Tek pacientët me funksion të mëlçisë të dëmtuar eliminimi i tramadolit është i zgjatur. Tek këta pacientë duhet të shqyrohet me kujdes zgjatja e intervalit të dozimit në përputhje me nevojat e pacientit (shih seksionin 4.4). Për shkak të prezencës së paracetamolit bari Doreta nuk guxon të aplikohet tek pacientët me funksion të mëlçisë të dëmtuar rëndë (shih seksionin 4.3).

Mënyra e aplikimit

Përdorimi oral.

Tabletat duhet të gëlltiten të tëra, me sasi të mjaftueshme të lëngjeve. Mund të ndahen në dy doza të barabarta. Nuk guxon të thyhet dhe të përthepet.

4.3 Kundërrindikimet

Ndjeshmëria në substancat aktive ose në cilën do tjetër substancë ndihmëse të barit të listuar në seksionin 6.1.

Intoksikimi akut me alkool, barnat hipnotike, analgjetikë të cilët veprojnë në mënyrë qendrore, opioid ose barna psikotropike.

Bari Doreta nuk guxon të aplikohet tek pacientët të cilët marrin frenues të monoaminooksidazës ose në periudhën prej dy javë pas ndërprerjes së tyre (shih seksionin 4.5).

Dëmtimi i rëndë i mëlçisë.

Epilepsia e cila nuk është e kontrolluar me terapi (shih seksionin 4.4).

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Paralajmërimet

- Tek të rriturit dhe adoleshentët prej 12 vjet dhe më të vjetër nuk guxon të tejkalohet doza maksimale prej 4 tableta në ditë të barit Doreta. Për të shmangur mbidozimin e paqëllimshëm, pacientët duhet të këshillohen që të mos marrin më shumë se sa doza e rekomanduar dhe të

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

mos përdorin njëkohësisht cilin do bar tjetër i cili përmban paracetamol (përfshirë edhe ato të cilat mund të mirren me pa recetë mjekësore) ose hidroklorur-tramadol pa këshilla mjekësore.

- Tek insuficiencia e veshkave (klirensi i kreatinës <10 ml/min) nuk rekomandohet përdorimi i barit Doreta.
- Bari Doreta nuk guxon të aplikohet tek pacientët me dëmtim hepatic të rëndë (shih seksionin 4.3). Rreziku nga mbidozimi me paracetamol është më i madh tek pacientët me sëmundjen jocirotike alkoolike të mëlçisë. Në rastet e dëmtimit mesatar duhet me kujdes të shqyrtohet zgjatja e intervalit të dozimit.
- Tek insuficiencia respiratore e rëndë nuk rekomandohet përdorimi i barit Doreta.
- Tramadol nuk është i përshtatshëm për përdorim si bar zëvendësues tek pacientët e varur nga opioidet. Edhe pse është agonist i opioidëve, tramadol nuk mund ti zbërthejë simptomat apstinenciale të pezullimit të morfinës.
- Janë regjistruar konvulsione tek pacientët e trajtuar me tramadol të cilët janë të ndjeshëm ndaj sulmeve epileptike ose tek ata të cilët kanë marrë barna tjera të cilat e zvogëlojnë prapen e sulmit, para se gjithash frenuesit selektiv të tërheqjes së serotoninës, antidepressivët triciklik, antipsikotikët, analgjetikët të cilët veprojnë në anestezionin qendror ose lokal. Pacientët me epilepsi në terapi të kontrolluar ose pacientët të cilët janë të ndjeshëm ndaj sulmeve duhet 3 prej 11 të trajtohen me barin Doreta vetëm nëse ekzistojnë rrethanat obliguese. Konvulsionet janë regjistruar tek pacientët të cilët kanë marrë tramadol në kuadër të dozës së rekomanduar. Rreziku mund të shtohet kur tejkalohet doza e rekomanduar maksimale e tramadolit.
- 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

Analgjetikët 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 përzierat dhe të vjellat, shtypjen e ulët të gjakut, lodhjen ekstreme, uljen e oreksit dhe humbjen e peshës.

Masat e kujdesit 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

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

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).

Toleranca, varësia fizike dhe psikologjike mund të zhvillohen madje edhe në dozat terapeutike, posaçërisht pas përdorimit afatgjatë. Rregullisht duhet të shqyrtohet nevoja klinike për trajtim analgetik (shih seksionin 4.2). Tek pacientët e varur me opioid dhe pacientët me histori të keqpërdorimit të drogave ose varshmërisë, trajtimi duhet të bëhet vetëm për një kohë të shkurtër dhe nën mbikqyrje medicinale.

Bari Doreta duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me traumën kraniale, tek pacientët të cilët janë të prirur për konvulsione, me çrregullim të traktit biliar, në gjendje shoku, në gjendjen e ndryshuar të vetëdijes nga arsye të panjohura, me probleme të cilat ndikojnë në qendrën respiratore ose funksionin respirator, ose me presion intracranial të shtuar.

Mbidozimi me Paracetamol mund të shkaktojë toksicitet hepatic tek disa pacientë.

Simptomat e tërheqjes së reaksionit, të ngjajshme me ato të cilat lajmërohen gjatë tërheqjes së opiatëve, mund të paraqiten madje edhe në dozat terapeutike dhe për trajtimin afashkurtër (shih seksionin 4.8). Kur pacienti nuk kërkon më tej terapinë me opioid, mund të rekomandohet tërheqja graduale e dozës për të parandaluar simptomat e tërheqjes.

Në një studim është regjistruar se aplikimi i tramadolit gjatë anestezionit të përgjithshëm dhe me enflura dhe oksid të azotit është përforcuar përgjigja intraoperative. Derisa nuk janë në dispozicion të dhënat detaje, duhet të shmanget aplikimi i tramadolit gjatë anestezionit 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 analgetik 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 përshkuara 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%

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

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 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 të përkeqësojnë simptomat e toksicitetit opioid.

Natriumi

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

4.5 Ndërveprimet me barnat e tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Aplikimi i njëkohshëm është i kundërrindikuar me:

- Frenuesit MAO joselektiv

Rreziku nga sindroma serotoninergjike: diarrea, takikardia, djersitje, dridhje, konfuzion, madje edhe koma.

- Frenuesit MAO selektiv-A

- Ekstrapolimi nga frenuesit MAO joselektiv. Rreziku nga sindroma serotoninergjike: diarrea, takikardia, djersitje, dridhje, konfuzion, madje edhe koma.

- Frenuesit MAO selektiv-B

Simptomat qendrore ekscituese të cilat ngjajnë në sindromën serotoninergjike: diarrea, takikardia, djersitje, dridhje, konfuzion, madje edhe koma.

Në rast të terapisë kohëve të fundit me frenuesit MAO, duhet të bëhet një pushim prej dy javë para terapisë me tramadol.

Përdorimi i njëkohshëm nuk rekomandohet me:

- *Alkool*

Alkooli e rritë efektin qetësues të opioidëve analgjetik. Efekti në përqëndrimin mendor mund të ndikojë në rrezikun gjatë drejtimit të automjetit dhe përdorimit të makinave.

Shmangni konsumimin e pijeve alkoolike dhe medikamenteve të cilat përmbajnë alkool.

- *Karbamazepin dhe induktorëve tjerë të enzimeve*

Rreziku nga efikasiteti i reduktuar dhe kohëzgjatja më e shkurtër si pasojë e zvogëlimit të përqëndrimeve të tramadolit në plazmë.

- *Agonistëve-antagonistëve opioid (buprenorfini, nalbufini, pentazocini)*

Reduktimi i efektit analgjetik me bllokimin kompetitiv të receptorëve, me rrezikun nga paraqitja e simptomës së ndërprerjes.

Përdorimi i njëkohshëm që duhet të merret në konsiderim

- Tramadoli mund të shkaktojë konvulsione dhe të shtojë potencialin për shkaktimin e konvulsioneve të barnave tjera siç janë frenuesit selektiv të rimarrjes së serotoninës (SSRI), frenuesit e tërheqjes së serotoninës dhe noradrenalinës (SNRIs), antidepresivët triciklik, antipsikotikët dhe barnat tjera për uljen e pragut për paraqitjen e konvulsioneve (siç janë bupropioni, mirtazapini, tetrahidrokanabinoli).
- Terapia e njëkohshme e aplikimit të tramadolit dhe barnave serotoninergjike siç janë frenuesit selektiv të rimarrjes së serotoninës (SSRIs), frenuesit e tërheqjes së serotoninës dhe

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

- noradrenalinës (SNRIs), frenuesit MAO (shih seksionin 4.3), antidepressivët triciklik dhe mirtazapini mund të shkaktojnë sindromin serotoninik, sëmundje potencialisht kërcënuese për jetën (shih pjesët 4.4 dhe 4.8).
- *Barnat opioide tjera* (përfshirë barnat kundër kullitjes dhe terapisë supstitutive), *benzodiazepinët dhe barbituratet*: rrezik i shtuar për paraqitjen e depresionit respirator i cili mund të jetë fatal në rast të mbidozimit.
 - *Depresantët tjerë të sistemit nervor qendror*, siç janë derivatet e opioidëve (përfshirë barnat kundër kullitjes dhe terapitë supstitutive), barbituratet, benzodiazepinët, anksiolitikët tjerë, hipnotikët, antidepressivët qetësues, antihistaminikët qetësues, neuroleptikët, antihipertensivët të cilët veprojnë në mënyrë qendrore, talidomidi dhe baklofeni. Këto barna aktive mund të shkaktojnë depresion qendror të përforcuar. Efekti në përqëndrimin mendor mund të çojë deri tek rreziku gjatë drejtimit të automjetit dhe përdorimit të makinave.
 - Produkte mjekësore qetësuese si benzodiazepinat ose substancat e ngjashme: Përdorimi i njëkohshëm i opioidëve 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 depressive aditive të SNQ-së. Doza dhe kohëzgjatja e përdorimit të njëkohshëm duhet të kufizohen (shih pjesën 4.4).
 - Sipas rastit mjekësor, vlerësimi i 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 numrin e kufizuar të studimeve, të aplikimit paraoperativ ose postoperativ antiemetik 5-HT3 antagonistëve të *ondansetronit*, e ka rritur nevojën për tramadol, tek pacientët me dhimbje postoperative.
 - 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 gjdhënia

Shtatzënia

Pasi që Doreta paraqet kombinimin fiks të dy substancave aktive, prej të cilave njëra është tramadoli, ky bar nuk guxon të përdoret gjatë shtatzënisë.

Të dhënat të cilat kanë të bëjnë me paracetamolin:

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 të cilat kanë të bëjnë me tramadolin:

Tramadoli nuk guxon të përdoret gjatë shtatzënisë, sepse nuk ka të dhëna adekuate për aplikimin e sigurt të tramadolit tek shtatzënat. Tramadoli i aplikuar para ose gjatë lindjes nuk ndikon tek kontraksionet e mitrës. Tek të posalindurit mund të shkaktojnë ndryshime në frekuencën respiratore e cila zakonisht nuk ka rëndësi klinike. Aplikimi kronik gjatë shtatzënisë mund të shkaktojë simptomat e ndërprerjes tek të posalindurit, si pasojë e shprehisë.

Gjdhënia

Pasi që Doreta paraqet kombinimin fiks të dy substancave aktive, prej të cilave njëra është tramadoli, ky bar nuk guxon të përdoret gjatë periudhës së laktacionit. Të ushqyerit me gjë duhet të ndërprehet gjatë trajtimit me tramadol.

Të dhënat që kanë të bëjnë me paracetamolin:

Paracetamoli sekretohet në qumështin e nënës, por jo në sasi të konsiderueshme klinike. Të dhënat e publikuara në dispozicion tregojnë që aplikimi i paracetamolit nuk është i kundërlindur tek gratë të

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

cilat ushqejnë fëmijët me gji, nëse përdorin barna me një substancë – ato të cilat përmbajnë vetëm paracetamol.

Të dhënat të cilat kanë të bëjnë me tramadolin:

Përafërsisht 0,1% të dozës materiale të tramadolit sekretohet në qumështin e nënës. Në periudhën postpartum të drejtëpërdrejtë, për dozën ditore orale të nënës prej 400 mg, kjo i përgjigjet sasisë mesatare të tramadolit i cili mirret gjatë të ushqyerit me gji të foshnjës deri 3% të peshës materiale të dozës së përshtatur. Për këtë arsye tramadoli nuk guxon të përdoret gjatë laktacionit ose, në mënyrë alternative, të ushqyerit me gji duhet të ndërprehet gjatë trajtimit me tramadol. Ndërprerja e të ushqyerit me gji përgjithësisht nuk është e nevojshme pas një doze të tramadolit.

Fertiliteti

Testimet e postmarketingut nuk tregojnë për ndikimin e tramadolit në fertilitet. Studimet te kafshët nuk kanë treguar ndikim të tramadolit në fertilitet. Nuk janë realizuar studime të fertilitetit me kombinimin e tramadolit dhe paracetamolit.

4.7 Ndikimi i barit në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Hidroklorur-tramadoli mund të shkaktojë përgjumësi ose marramendje, të cilat mund të përforcohen me alkool ose depresantë të tjerë CNS. Nëse këto simptoma lajmërohen, pacientët nuk guxojnë të drejtojnë automjete dhe të përdorin makina.

4.8 Efektet anësore

Efektet anësore të cilat mund të lajmërohen gjatë terapisë me barin Doreta janë klasifikuar sipas frekuencës në këto grupe:

- shumë të shpeshta ($\geq 1/10$),
- të shpeshta ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- të pazakonshme ($\geq 1/1000$ deri $< 1/100$),
- të rralla ($\geq 1/10000$ deri $< 1/1000$),
- shumë të rralla ($< 1/10000$),
- frekuenca e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të dhënave në dispozicion).

Brenda çdo grupi të frekuencave efektet anësore janë paraqitur sipas shkallës së seriozitetit në rënie.

Efektet anësore më shpesh të regjistruara gjatë studimeve klinike te më shumë se 10% e pacientëve në terapi të kombinuar paracetamol/tramadol kanë qenë: të përziera, marramendje dhe përgjumje.

Frekuenca e efekteve anësore në disa sisteme të organeve:

	Shumë të shpeshta	Të shpeshta	Të pazakonshme	Të rralla	Shumë të rralla	Të panjohura
Çrregullimi i metabolizmit dhe ushqimit						hypoglikemia
Çrregullimet psikiatrike		konfuzion, ndryshime të disponimit (anksioziteti nervozë,	depresion, halucinacione, ankthe të natës	delirium, varshmëria nga bari	keqpërdorimi*	

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

		eufori), çrregullim et e gjumit				
Çrregullimet e sistemit nervor	marramend je, përgjumësi	kokëdhimb je dridhje	kontraksione t e padëshiruara të muskujve, parestezi, amnezi	ataksi, konvulsio n, sinkopa, çrregullim et e të folurit		sindromi i serotoninës
Çrregullimet e syrit				vision i paqartë mioza, midriaza		
Çrregullimet e veshit dhe labirintit			tinitus			
Çrregullimet kardike			palpitacione, takikardi, aritmi			
Çrregullimet vaskulare			hipertension, sulme të nxehhtësisë			
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale			dispne			lemza
Çrregullimet gastrointestin ale	nausea	të vjella, kapsllëk, goja e thatë, diarre, dhimbje në abdomen, dispepsi, fryerje	disfagi, melena			
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror		djersitje e tepruar, pruritus	reaksione të lëkurës (p.sh. skuqje, urtikari)			
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit i urinar			albuminuri, çrregullimet e urinimit (disuria dhe mbajtja e urinës)			
Çrregullimet e përgjithshme dhe reaksionet në vendin e			dridhje, dhimbje në gjoks			

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

aplikimit të medikamentit						
Testimet			rritja e transaminazave			

*Të regjistruara në testimet e postmarketingut.

Edhe pse nuk janë vërejtur gjatë studimeve klinike, nuk mund të përjashtohet paraqitja e efekteve anësore në vijim për të cilat dihet që janë të lidhura me aplikimin e tramadolit ose paracetamolit:

Tramadoli

- Hipotensioni postural, bradikardi, kolaps (tramadoli).
- Monitorimi i tramadolit në periudhën e postmarketingut ka zbuluar çrregullimet e rralla në efektin e varfarinës, përfshirë edhe zgjatjen e kohës protrombinike.
- Rastet e rralla të reaksionit alergjik me simptoma respiratore (p.sh. dispne, bronhospazmë, frymëmarrje e vështirësuar, edema angioneurotike) dhe anafilaksë.
- Rastet e rralla: ndryshimet në oreks, dobësia motorike dhe depresioni respirator.
- Efektet anësore psikike mund të paraqiten pas aplikimit të tramadolit, ndërsa fuqia dhe natyra e tyre dallohen në nivelin individual (varësisht nga karakteristikat e personalitetit dhe kohëzgjatja e aplikimit të medikamentit). Kjo përfshin ndryshimet e disponimit, (zakonisht euforik, disforia e herëpashershme), ndryshimet në aktivitete (zakonisht supresion, periodikisht rritje) dhe ndryshimet në kapacitetin njohës dhe ndijor (p.sh. vendim marrja, çrregullimet e perceptimit).
- Ka qenë i regjistruar përkeqësimi i astmës, edhe pse nuk është konfirmuar lidhja shkak-pasojë.
- Simptomat e sindromës së tërheqjes së barit, të ngjajshme me ato të cilat lajmërohen gjatë tërheqjes së opiateve janë: shqetësimi, anksoziteti, nervoza, pagjumësia, hiperkinezia, dridhja dhe simptomat gastrointestinale. Simptomat tjera që janë shumë të rralla të cilat janë regjistruar gjatë ndërprerjes së papritur të hidroklorid-tramadolit përfshijnë: sulmet e panikut, anksozitetin e rëndë, halucinacione, parestezi, tinitus dhe simptomat pazakonshme CNS.

Paracetamoli

- Efektet anësore të paracetamolit janë të rralla, por mund të paraqitet ndjeshmëria përfshirë edhe skuqjen e lëkurës. Ka pasur raporte për çrregullimin e gjakut përfshirë trombocitopeninë dhe agranulocitozën, por ato nuk kanë qenë të lidhura në mënyrë kauzale me paracetamolin.
- Kanë qenë disa raporte të cilat tregojnë se paracetamoli ka mundur të shkaktojë hipoprotrombineminë kur është aplikuar me komponimet e ngjajshme me varfarinën. Në studimet tjera, koha protrombinike nuk ka ndryshuar.
- Janë regjistruar raste të rralla të reaksioneve të rënda të lëkurës.

Raportimi i efekteve anësore

Raportimi i dyshimeve në reaksionet anësore pas marrjes së lejes për barin është i rëndësishëm. Me këtë mundësohet monitorimi i vazhdueshëm i raportit të dobisë dhe rrezikut të barit. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim në reaksionet anësore në këtë bar përmes sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Bari Doreta paraqet kombinimin fiks të substancave aktive. Në rast të mbidozimit, simptomat mund të përfshijnë shenjat dhe simptomat e toksicitetit të tramadolit ose paracetamolit, ose të dyja substancat aktive.

Simptomat e mbidozimit me tramadol

Në parim, tek intoksikimi me tramadol, mund të priten simptomat e ngjajshme si edhe tek analgetikët tjerë të cilët veprojnë në mënyrë qendrore (opioidët). Ato përfshijnë para se gjithash miozën, të vjella,

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

kolaps kardiovaskular, çrregullime të vetëdijes dhe deri tek koma, konvulsione dhe depresion respirator deri tek arresti respirator. Është raportuar edhe sindroma e serotoninës.

Simptomat e mbidozimit me paracetamol

Mbidozimi është posaçërisht shqetësues tek fëmijët e vegjël. Simptomat e mbidozimit me paracetamol në 24 orët e para janë zbehja, të përziera, të vjella, anoreksia dhe dhimbjet në abdomen. Dëmtimi i mëlçisë mund të jetë i dukshëm 12 deri 48 orë pas marrjes së paracetamolit. Mund të paraqiten çrregullimet e metabolizmit të glukozës dhe acidoza metabolike. Tek helmimi i rëndë, insuficienca e mëlçisë mund të avansohet deri tek encefalopatia, koma dhe vdekja. Insuficienca akute e veshkave me nekrozën tubulare akute mund të zhvillohet madje edhe në mungesë të dëmtimit të rëndë të mëlçisë. Janë regjistruar aritmitë e zemrës dhe pankreatiti.

Dëmtimi i mëlçisë është i mundshëm tek të rriturit të cilët kanë marrë 7,5-10 g ose më shumë paracetamol. Konsiderohet se sasia e tepruar e metabolitëve toksik (e cila zakonisht mjaftueshëm detoksikohet me glutathion kur jepen dozat normale të paracetamolit), lidhet në mënyrë ireverzibile për indin e mëlçisë.

Terapia për rastet urgjente:

- Pacienti menjëherë duhet të transportohet në klinikën e specializuar.
- Duhet të ruhen funksionet respiratore dhe funksionet e qarkullimit.
- Para fillimit të terapisë, sa më parë që është e mundur pas mbidozimit, duhet të mirret mostra e gjakut për të përcaktuar përqëndrimet e paracetamolit dhe tramadolit në plazmë dhe të kryhen testet hepatike.
- Analizat e mëlçisë duhet të ktyhen në fillim (mbidozimi) dhe të përsëriten në çdo 24 orë. Zakonisht mund të vërehet rritja e enzimeve hepatike (AST, ALT), e cila normalizohet pas një ose dy javë.
- Zbrazni stomakun duke nxitur të vjella tek pacienti (kur pacienti është në gjendje të vetëdijshme) me iritim ose pastrim gastrik.
- Duhet të futen masat mbështetëse siç janë ruajtja e kalueshmërisë së rrugëve të frymëmarrjes dhe ruajtja e funksionit kardiovaskular; duhet të përdoret naloksoni për të parandaluar depresionin respirator; sulmet mund të kontrollohen me diazepam.
- Tramadoli minimalisht eliminohet nga serumi me hemodializë ose hemofiltrim. Prandaj terapia e intoksikimit akut me barin Doreta vetëm me hemodializë ose hemofiltrim nuk është e përshtatshme për detoksikim.

Terapia urgjente është vendimtare tek trajtimi i mbidozimit me paracetamol. Përkundër mungesës së simptomave të hershme të rëndësishme, pacientët duhet menjëherë të dërgohen në spital ku mund të marrin ndihmën e shpejtë mjekësore, ndërsa tek të rriturit dhe adoleshentëve të cilët kanë marrë rreth 7,5 g paracetamol ose më shumë gjatë 4 orëve të mëparshme, dhe tek fëmijët të cilët kanë marrë ≥ 150 mg/kg paracetamol në 4 orët e mëparshme duhet të aplikohet lavazha e stomakut. Përqëndrimi i paracetamolit në gjak duhet të përcaktohet kur të kalojnë 4 orë pas mbidozimit që të mund të vlerësohet rreziku nga zhvillimi i dëmtimit të mëlçisë (përmes nomogramit të mbidozimit me paracetamol). Mund të kërkohet administrimi i metionës orale ose N-acetilcisteine intravenoze (NAC), të cilat mund të kenë efekt të dobishëm deri në të paktën 48 orë pas mbidozës. Aplikimi i N-acetilcisteinit intravenoz (NAC) është më i dobishëm kur fillon në afatin prej 8 orëve pas futjes së dozës së madhe. Megjithatë, NAC duhet të jepet edhe pse kanë kaluar më shumë se 8 orë pas futjes së dozës së madhe dhe të vazhdohet me aplikimin e tij gjatë gjithë terapisë. Terapia NAC duhet të fillojë urgjentisht kur dyshohet në mbidozimin e madh. Duhet të janë në dispozicion masat e përgjithshme mbështetëse.

Pa marrë parasysh sasinë e lajmëruar të paracetamolit të përdorur, antidotët për paracetamol, NAC, duhet të përdoren në mënyrë orale ose intravenoze, sa më parë, nëse është e mundur në afatin prej 8 orëve pas përdorimit të dozës së madhe.

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

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike karakteristike

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

Analgjetikët

Tramadoli është analgjetik opioid i cili vepron në sistemin nervor qendror.

Tramadoli është agonist i pastërt joselektiv μ , δ dhe receptorë opioid κ , me afinitet më të madhë për receptorët μ . Mekanizmat tjerë të cilët marrin pjesë në veprimin e tij analgjetik janë ndalues të tërheqjes neuronale të noradrenalinës dhe lirimit të shtuar të serotoninës. Tramadoli ka efekt antitusik. Për dallim prej morfines, në një game të gjerë të dozave analgjetike, tramadoli nuk ka efekt depresiv në funksionin respirator. Ngjajshëm me këtë, motiliteti gastrointestinal nuk është i ndryshuar. Efektet kardiovaskulare janë kryesisht të buta. Konsiderohet se fuqia e tramadolit përbën një të dhjetën deri një të gjashtën e fuqisë së morfines.

Mekanizmi i veprimit

Mekanizmi preciz i cilësive analgjetike në paracetamol nuk është i njohur dhe mund të përfshijë veprimin qendror dhe periferik.

Bari Doreta është i klasifikuar si analgjetik i hapit të II në shkallën e dhimbjes në WHO, prandaj mjeku duhet ta aplikojë në përputhje me këtë.

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Tramadoli aplikohet në formë racemike, ndërsa format [-] dhe [+] të tramadolit dhe metabolitët e tij M1, mund të zbulohen në gjak. Edhe pse tramadoli shpejt resorbohet pas aplikimit, resorbimi i tij është më i ngadalshëm (ndërsa gjysmëkoha e eliminimit më e gjatë) se sa që është rasti tek paracetamoli.

Pas dozës orale të vetme të tabletave tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) plazma pik e përqëndrimit prej 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 4,2 μ g/ml (paracetamol) arrihet pas 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 0,9 h (paracetamol) respektivisht. Gjysmëkoha e eliminimit $t_{1/2}$ është 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] dhe 2,5 h (paracetamol).

Studimi i farmakokinetikës tek vullnetarët e shëndoshë pas dozës së vetme dhe dozës së përsëritur të aplikimit oral të barit Doreta, nuk janë vërejtur ndryshime të rëndësishme klinike të parametrave kinetike të dy substancave aktive në krahasim me parametrat e substancave aktive kur përdoren në mënyrë të pavarur.

Resorbimi

Tramadoli racemik shpejt dhe gati se në tërësi resorbohet pas aplikimit oral. Biodisponueshmëria absolute mesatare e dozës së vetme prej 100 mg është përafërsisht 75%. Pas aplikimit të përsëritur, biodisponueshmëria rritet dhe arrinë përafërsisht 90%.

Pas aplikimit të barit Doreta, resorbimi i barit Doreta është gati i plotë dhe kryesisht ruhet në zorrën e vogël. Plazma pik e përqëndrimit të paracetamolit arrihet gjatë një orë dhe nuk modifikohet me aplikimin e njëkohshëm të tramadolit.

Aplikimi oral i barit Doreta me ushqim nuk ka efekt të rëndësishëm klinik në përqëndrimin maksimal

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

në plazmë ose shkalla e resorbimit as të tramadolit as të paracetamolit. Bari Doreta mund të mirret pavarësisht nga ushqimi.

Distribrimi

Tramadoli ka afinitet të lartë për indet ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Për proteinat e plazmës lidhet rreth 20%.

Duket se paracetamoli shpërndahet gjerësisht, në shumicën e indeve në organizëm, përveç indit yndyror. Vëllimi i dukshëm i distribuimit është rreth 0,9 l/kg. Relativisht pjesa e vogël (~20%) e paracetamolit lidhet për proteinat e plazmës.

Biotransformimi

Tramadoli intenzivisht metabolizohet pas aplikimit oral. Rreth 30% e dozës sekretohet me urinë në formë të medikamentit të pandryshuar, derisa 60% e dozës sekretohet në formë të metabolitit.

Tramadoli metabolizohet përmes demetilimit O- (i cili katalizohet me enzimin CYP2D6) deri tek metaboliti M1 dhe përmes demetilimit N- (të katalizuar përmes CYP3A) deri tek metaboliti M2. M1 më tutje metabolizohet me demetilimin N- dhe konjugimin me acid glukuronik. Gjysmëkohja e eliminimit M1 në plazmë është 7 orë. Metaboliti M1 ka cilësi analgetike dhe është më i fuqishëm se medikamenti themelor. Përqëndrimi M1 në plazmë është disa here më i ulët se përqëndrimi i tramadolit dhe nuk është e sigurtë që kontributi i tij për efektin klinik të ndryshohet tek dozimi i shumëfishhtë.

Paracetamoli kryesisht metabolizohet në mëlçi përmes dy rrugëve hepatike kryesore: glukuronidizim dhe sulfatizim. Mund të vijë deri tek ngopja më e shpejtë gjatë dozave më të mëdha se sa ato terapeutike. Pjesa e vogël (më pak se 4%) metabolizohet me citokrom P 450 deri te forma intermediare aktive (N-acetil benzohinonimin) i cili, në kushtet normale të aplikimit, shpejtë detoksikohet me glutatone të reduktuar dhe sekretohet me urinë pas konjugimit me cistein dhe acid merkaptur. Megjithatë, gjatë mbidozimit masiv, sasia e këtij metaboliti është e shtuar.

Eliminimi

Tramadoli dhe metabolitët e tij kryesisht eliminohen përmes veshkave.

Në krahasim me vlerat tek të rriturit, gjysmëkohja e eliminimit të paracetamolit është 2-3 orë tek adoleshentët, dhe pak më e gjatë tek të posalindurit dhe tek pacientët me cirozë. Paracetamoli kryesisht eliminohet me dozën-e varur duke formuar derivate glukuro- dhe sulfo-të konjuguara. Më pak se 9% e paracetamolit eliminohet në mënyrë të pandryshuar me urinë.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Nuk është realizuar studimi paraklinik me kombinimin fiks (tramadol dhe paracetamol) me qëllim të testimit të karcinogjenitetit ose efekte mutagjene ose efektet në fertilitetin.

Nuk është regjistruar efekti teratogjen i cili mund ti përshkruhet barit te minjtë e vegjël të cilëve në mënyrë orale iu është dhënë kombinimi tramadol/paracetamol.

Është dëshmuar që kombinimi tramadol/paracetamol embriotoksik dhe fetotoksik tek minjtë gjatë aplikimit të dozave të cilat kanë qenë toksike për nënën (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), d.m.th., 8,3 herë më të mëdha nga doza terapeutike maksimale tek njerëzit. Gjatë kësaj doze nuk është vërejtur efekti teratogjen. Toksiciteti për embrionin dhe fetusin sjell deri tek zvogëlimi i masës trupore të fetusit dhe rritja e mbingarkuar e brinjëve. Dozat më të vogla, të cilat kanë shkaktuar efekte toksike më pak të rënda tek nëna (10/87 dhe 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nuk kanë shkaktuar ndonjë efekt toksik për embrionin ose fetusin.

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

Rezultatet e testeve standarde të mutagenitetit nuk kanë zbuluar ndonjë rrezik gjenotoksik potencial nga tramadoli tek njerëzit.

Rezultatet e testeve të karcinogjenitetit nuk tregojnë ndonjë rrezik potencial nga tramadoli tek njerëzit.

Studimet në kafshë me tramadol, gjatë dozave shumë të larta, kanë zbuluar efekte në zhvillimin e organeve, osifikim dhe mortalitet neonatal, të lidhur me toksicitetin tek nëna. Nuk ka pasur ndikim në performansat riprodiktive të fertilitetit dhe në zhvillimin e pasardhësve. Tramadoli kalon përmes placentës. Nuk ka pasur ndikim në fertilitet tek meshkujt dhe femrat.

Studimet vëllimore nuk kanë ofruar dëshmi për rrezikun gjenotoksik relevant të aplikimi i paracetamolit gjatë dozave (d.m.th. jotoksike) terapeutike.

Studimet afatgjate me minjtë nuk kanë ofruar dëshmi për efektin tumorogjen relevant gjatë dozave të paracetamolit të cilat nuk janë hepatotoksike.

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

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës

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

Film mbështjellësi

Hipromelozë (E464)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Titanium dioksid (E171)
Oksid hekuri i verdhë (E172)
Oksid hekuri i kuq (E172)

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk janë të njohura.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Masat e posaçme paraprake për përdorim

Ky bar nuk kërkon kushte të posaçme për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e ambalazhit

Blister (folie e bardhë PVC/PVDC, folie alumini): 10, 30 dhe 60 film tableta (blister me 10 tableta), në

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

kuti.

Në treg nuk mund të gjenden të gjitha madhësitë e paketimeve.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit për asgjësim

Nuk janë të nevojshme masat e posaçme për asgjësim.

Çdo bar i përdorur ose mbeturinat duhet të asgjësohen në përputhje me kërkesat lokale.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

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

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

10 film tableta të mbështjellura

RMA 1817/26/11/2019

30 dhe 60 film tableta të mbështjellura

RMA 1849/09/12/2019

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

10 film tableta të mbështjellura

Data e autorizimt të parë: 11/09/2014

Data e ripërtrirjes së fundit: 26/11/2019

30 dhe 60 film tableta të mbështjellura

Data e autorizimt të parë: 11/06/2014

Data e ripërtrirjes së fundit: 09/12/2019

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT