

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolhlorida i 650 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, ovalne i bikonveksne.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kombinacija tramadola i paracetamola je indicirana za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli. Primjena lijeka mora biti ograničena na bolesnike za čiju se umjerenu do jaku bol smatra da zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i paracetamola (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Primjena lijeka mora biti ograničena na bolesnike za čiju se umjerenu do jaku bol smatra da zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i paracetamola.

Doza mora biti individualno prilagođena, uzimajući u obzir intenzitet boli i odgovor bolesnika.

Preporučena početna doza je 1 tableta. Dodatne doze se mogu primijeniti ako je to potrebno, ali se ne smije prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 4 tablete (300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola).

Razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

Lijek se ne smije primjenjivati duže nego što je neophodno (vidjeti dio 4.4.). Ako je zbog prirode ili težine bolesti potrebno ponavljano ili dugotrajno liječenje, neophodno je redovno i pažljivo praćenje bolesnika (uz prekide liječenja, ako je moguće) kako bi se procijenila potreba za nastavkom primjene lijeka.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene kombinacije tramadola i paracetamola nije utvrđena u djece mlađe od 12 godina. Stoga se primjena u djece mlađe od 12 godina ne preporučuje.

Starije osobe

Primjenjuje se uobičajena doza, iako je zabilježeno kako je u bolesnika starijih od 75 godina zabilježeno produženo poluvrijeme eliminacije za 17% nakon oralne primjene. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati intervali između doza u skladu sa potrebama bolesnika.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Zbog prisutnosti tramadola primjena lijeka se ne preporučuje u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <10 ml/min).

U slučajevima umjerene bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina između 10 i 30 ml/min) razmak između doza se mora produžiti na 12 sati.

Kako se tramadol uklanja vrlo polako hemodijalizom ili hemofiltracijom, primjena tramadola nakon dijalize radi održavanja analgezije obično nije potrebna.

Bolesnici s insuficijencijom jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kombinacija tramadola i paracetamola se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3.). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre mora se pažljivo razmotriti mogućnost produženja intervala između dva doziranja ovog lijeka (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Tablete su za oralnu primjenu.

Tablete se moraju progutati cijele, s dovoljnom količinom tekućine. Ne smiju se lomiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na tramadol, paracetamol ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- akutno trovanje alkoholom, hipnoticima, analgeticima centralnog djelovanja, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- ZARACET se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitori) ili unutar dvije sedmice od prestanka njihove primjene (vidjeti dio 4.5.)
- teško oštećenje funkcije jetre
- epilepsija koja nije kontrolirana lijekovima (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete. Kako bi se izbjeglo nenamjerno predoziranje, bolesnike se mora savjetovati da ne prekoračuju preporučenu dozu i da bez savjetovanja s liječnikom ne primjenjuju istodobno druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući lijekove koji se mogu nabaviti bez liječničkog recepta) ili tramadol.

U slučaju teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) ne preporučuje se primjena ovog lijeka.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre lijek se ne smije primjenjivati (vidjeti dijelove 4.2. 4.3.). Rizik od predoziranja paracetamolom je veći u bolesnika koji boluju od necirotične alkoholne bolesti jetre. U slučajevima umjerene insuficijencije jetre mora se pažljivo razmotriti produženje intervala između doza.

U bolesnika sa teškom respiratornom insuficijencijom se ne preporučuje primjena kombinacije tramadola i paracetamola.

Tramadol nije pogodna zamjena u liječenju bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, ne može potisnuti simptome ustezanja nakon prestanka uzimanja morfina.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza. Dodatno, tramadol može povećati rizik od napada u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napada (vidjeti dio 4.5.). Osobe koje boluju od epilepsije, ili osobe koje su sklone napadima, smiju se liječiti tramadolom samo ako je to neophodno.

Ne preporučuje se istodobna primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) s kombinacijom tramadola i paracetamola (vidjeti dio 4.5.).

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u u rinu.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. central sleep apnea, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni pritisak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Posebne mjere opreza pri primjeni

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena lijeka ZARACET i sedativnih lijekova, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom ili smrću. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima mora biti ograničeno na bolesnike za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se lijek ZARACET odluči propisati istodobno sa sedativnim lijekovima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće. Bolesnike se mora pažljivo motriti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, snažno se preporuča informirati bolesnike i njihove njegovatelje o svjesnosti o tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. Klinička potreba za analgetskim liječenjem se mora redovno provjeravati (vidjeti dio 4.2.). U bolesnika koji su ovisni o opioidima i bolesnika sa zloupotrebom lijekova ili ovisnošću u anamnezi, liječenje se smije provoditi samo u kratkim intervalima i pod nadzorom ljekara.

Ovaj lijek se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s kranijalnom traumom, u bolesnika s poremećajima bilijarnog trakta, u bolesnika u stanju šoka ili promijenjenog stanja svijesti zbog nepoznatih razloga, u bolesnika s poteškoćama koje utječu na respiratorni centar ili respiratornu funkciju ili u bolesnika s povećanim intrakranijalnim pritiskom.

Predoziranje s paracetamolom može u nekih bolesnika uzrokovati hepatotoksičnost.

Simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju tokom prestanka primjene opijata, mogu se pojaviti čak i pri terapijskim dozama i kod kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi ustezanja mogu se izbjeći postupnim smanjivanjem doze lijeka prilikom prekidanja uzimanja lijeka, posebno nakon perioda dugotrajne primjene. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zloupotrebe (vidjeti dio 4.8.).

U jednom je ispitivanju zabilježeno da primjena tramadola tokom opšte anestezije s enfluranom i nitrogenovim oksidom povećava mogućnost buđenja za vrijeme anestezije. Primjena tramadola tokom laganih stupnjeva anestezije se mora izbjegavati dok ne budu dostupne dodatne informacije.

Metabolizam tramadola putem CYP2D6

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisivanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bjelačka	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

Postoperativna primjena u djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne hirurške zahvate. Ovi faktori mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena sa:

- Neselektivnim MAO inhibitorima

Rizik pojave serotoninskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- **Selektivnim MAO-A inhibitorima**

Ekstrapolacija podataka o neselektivnim MAO inhibitorima.

Rizik od pojave serotoninskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- **Selektivnim MAO-B inhibitorima**

Središnji ekscitacijski simptomi koji podsjećaju na serotoninski sindrom: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

U slučaju nedavnog liječenja s MAO inhibitorima, potrebno je napraviti razmak od barem 2 sedmice prije početka terapije s tramadolom.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa:

- Alkoholom

Alkohol pojačava sedativni učinak opioidnih analgetika.

Upravljanje vozilima i mašinama može biti opasno zbog utjecaja na budnost. Treba izbjegavati konzumaciju alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.

- Karbamazepinom i drugim induktorima enzima

Zbog rizika smanjene djelotvornosti i kraćeg vremena djelovanja uslijed smanjene koncentracije tramadola u plazmi.

- Opioidnim agonistima/antagonistima (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)

Smanjen je analgetski učinak zbog kompetitivnog blokiranja receptora te postoji rizik od pojave simptoma ustezanja.

Istodobna primjena koja se treba razmotriti:

- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napada (kao bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin može prouzročiti serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

- S drugim opioidnim lijekovima (uključujući lijekove protiv kašlja i supstitucijsku terapiju u odvikavanju), benzodiazepinima i barbituratima jer istodobna primjena povećava rizik od depresije disanja koja može biti smrtonosna u slučajevima predoziranja.

- S drugim depresorima centralnog nervnog sistema kao što su drugi opioidni lijekovi (lijekovi protiv kašlja i supstitucijska terapija u odvikavanju), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedirajući antidepresivi i antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi centralnog djelovanja, talidomid i baklofen jer ovi lijekovi mogu povećati središnju depresiju. Upravljanje vozilima i mašinama može biti opasno zbog uticaja na budnost.

- Lijekovi sa sedativnim djelovanjem poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na centralni nervni sistem. Dozu i trajanje istodobnog liječenja treba ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

- Kod primjene kombinacije tramadola i paracetamola sa varfarinom, kao i lijekovima sličnim varfarinu, potrebna je periodična provjera protrombinskog vremena zbog zabilježenih povećanih vrijednosti INR-a.
- Drugi lijekovi poznati kao inhibitori enzimskog sistema CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj te interakcije nije ispitivan.
- U ograničenom broju ispitivanja ondansetron (5-HT3 antagonist, djeluje protiv mučnine) primijenjen prije ili poslije operacije povećao je potrebu bolesnika s postoperativnom boli za tramadolom.
- Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istovremeno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno kod bolesnika kod kojih su prisutni faktori rizika (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući je ovaj lijek fiksna kombinacija aktivnih supstanci koja sadrži tramadol, ne smije se primjenjivati u trudnoći.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu in utero nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Ukoliko je to klinički potrebno, paracetamol se može primjenjivati tokom trudnoće. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol se ne smije primjenjivati tokom trudnoće jer nema dovoljno dostupnih podataka za procjenu sigurnosti primjene tramadola u trudnica.

Tramadol primijenjen prije ili tokom poroda ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u minutnom volumenu disanja koje obično nisu klinički značajne.

Dugotrajna primjena tokom trudnoće može izazvati simptome ustezanja u novorođenčadi nakon poroda, kao posljedicu navikavanja.

Dojenje

Budući je ovaj lijek fiksna kombinacija aktivnih supstanci koja sadrži tramadol, ne smije se primjenjivati tokom dojenja.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini.

Na temelju dostupnih objavljenih podataka, tokom trudnoće nije kontraindicirana primjena lijekova koji sadrže isključivo paracetamol.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Otpribliže 0,1 % doze tramadola koji uzima majka se izlučuje u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tokom razdoblja neposredno nakon poroda, to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije uzimati tokom dojenja ili se dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban nakon samo jedne doze tramadola.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada sa mašinama

▲- Trigonič! Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti!

Tramadol može izazvati pospanost ili vrtoglavicu, koji mogu biti pojačani ako se istodobno uzima sa alkoholom ili drugim depresora centralnog nervnog sistema. U tom slučaju bolesnik ne smije upravljati vozilom ili mašinama.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave zabilježene tokom kliničkih ispitivanja s kombinacijom tramadol/paracetamol su bile mučnina, vrtoglavica i pospanost, a javljale su se u više od 10% bolesnika.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hipoglikemija.

MedDRA-klasifikacije organskih sistema	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nepoznato	hipoglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	smetenost, promjene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforija, poremećaji spavanja
	Manje često	depresija, halucinacije, noćne more
	Rijetko	ovisnost o lijeku, delirij
	Nepoznato	zloupotreba*
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrlo često	vrtoglavica, pospanost
	Često	glavobolja, drhtanje
	Manje često	nesvjesne mišićne kontrakcije, parestezija, amnezija
	Rijetko	ataksija, sinkope, govora, konvulzije, poremećaji govora
<i>Poremećaji oka</i>	Rijetko	zamućen vid, mioza, midrijaza
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Manje često	tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>	Manje često	aritmija, tahikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često	hipertenzija, valunzi
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Manje često	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Vrlo često	mučnina
	Često	povraćanje, konstipacija, suha usta, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, nadutost
	Manje često	disfagija, melena

MedDRA-klasifikacije organskih sistema	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	znojenje, pruritus
	Manje često	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Manje često	mikturija (disurija ili retencija urina), albuminurija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	drhtavica, bol u grudima
<i>Pretrage</i>	Manje često	povišene vrijednosti transaminaza

*postmarketinško praćenje

Iako za vrijeme kliničkih ispitivanja nisu primijećene, ne mogu se isključiti sljedeće nuspojave za koje se zna da su povezane s uzimanjem tramadola ili paracetamola:

Organski sistem	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Rijetko	anafilaksija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	promjene apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno depresija), promjene u aktivnosti (obično smanjena, povremeno pojačana), promjene u spoznajnim i osjetilnim sposobnostima (npr. poteškoće pri donošenju odluka, poremećaji percepcije) Navedene nuspojave individualno variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja).
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Rijetko	motorička slabost
	Nepoznato	serotoninski sindrom
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	posturalna hipotenzija, kolaps
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Rijetko	depresija disanja, alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, teško disanje)
	Nepoznato	štucavica
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	angioneurotski edem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Rijetko	Promjena djelovanja varfarina (uključujući produženje protrombinskog vremena)
	Vrlo rijetko	simptomi ustezanja, koji se javljaju vrlo rijetko ako je upotreba tramadolhidrolida nenadano prekinuta: napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi
	Nepoznato	simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata, i to: uznemirenost,

		anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sistema
--	--	--

Paracetamol:

Organski sistem	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Nepoznato	trombocitopenija i agranulocitoza (nisu nužno uzročno povezane s uzimanjem paracetamola); hipoprotrombinemija (postoji nekoliko izvješća koje sugeriraju da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju kad se uzima sa supstancama sličnim varfarinu; u drugim studijama protrombinsko vrijeme se nije mijenjalo)
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Rijetko	preosjetljivost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	osip kože
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola, simptomi predoziranja mogu biti posljedica toksičnosti tramadola ili paracetamola ili obje supstance.

Simptomi predoziranja tramadolom

Kod predoziranja tramadolom mogu se očekivati simptomi slični predoziranju ostalim analgeticima centralnog djelovanja (opiooidima), a to su poglavito mioza, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaji svijesti sve do kome, konvulzije i depresija disanja, sve do zastoja disanja.

Prijavljeni su i slučajevi serotoninškog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je od posebne važnosti za malu djecu.

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati vidljivo 12 do 48 sati nakon unosa lijeka. Mogu se pojaviti abnormalnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. U teškim trovanjima, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, kome i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti, čak i u slučaju nepostojanja teškog oštećenja jetre. Srčane aritmije i pankreatitis bili su također zabilježeni.

U odraslih je oštećenje jetre moguće kod unosa 7,5 do 10 g ili više paracetamola. Smatra se da se povećana količina toksičnog metabolita (koji se uobičajeno adekvatno detoksicira putem glutationa kod uzimanja normalnih doza paracetamola) ireverzibilno veže na tkivo jetre.

Hitna pomoć

- Hitan prijevoz u bolnicu.
- Održavanje disanja i cirkulacije.
- Prije početka liječenja mora se uzeti uzorak krvi, što ranije nakon predoziranja, kako bi se odredile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi te vrijednosti jetrenih testova.
- Jetrene testove treba provesti na početku (predoziranja) te ih ponavljati svakih 24 sata. Povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) su obično prisutne, ali se normaliziraju nakon jedne do dvije sedmice.
- Isprazniti želudac izazivanjem povraćanja (kada je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca.
- Treba provoditi potporne mjere liječenja, kao što su održavanje prohodnosti dišnih puteva i održavanje kardiovaskularne funkcije. Nalokson treba primijeniti kako bi se poništila depresija disanja. Napadi se mogu kontrolirati primjenom diazepama.
- Tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga, samo hemodijaliza ili hemofiltracija nisu pogodni načini liječenja akutnog trovanja fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol.

Hitno liječenje je nužno u slučaju predoziranja paracetamolom. Usprkos nedostatku ranih značajnih simptoma, bolesnike se mora odmah uputiti u bolnicu zbog hitnog liječenja. Bilo koji odrasli ili adolescent koji je u organizam unio 7,5 g ili više paracetamola u prethodna 4 sata ili bilo koje dijete koje je unijelo ≥ 150 mg/kg paracetamola u prethodna 4 sata mora biti podvrgnuto ispiranju želuca.

Koncentracije paracetamola se moraju mjeriti u krvi nakon 4 sata od predoziranja kako bi se mogao odrediti rizik razvoja oštećenja jetre (preko nomograma predoziranja paracetamolom). Oralna primjena metionina ili intravenska primjena N-acetilcisteina može biti potrebna jer oni mogu imati povoljan učinak do najmanje 48 sati nakon predoziranja.

Intravenska primjena N-acetilcisteina je najučinkovitija unutar 8 sati nakon predoziranja. No, treba ga primijeniti i nakon 8 sati od predoziranja i nastaviti cijelo vrijeme dok traje terapija. N-acetilcistein se mora primijeniti odmah u slučaju sumnje na teško predoziranje. Opšte potporne mjere za održavanje normalnih funkcija organizma moraju biti dostupne.

Bez obzira na prijavljenu količinu unesenog paracetamola, N-acetilcistein kao antidot paracetamola, treba primijeniti oralno ili intravenski što je brže moguće, a najbolje unutar 8 sati od predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; ostali opioidi, ATC oznaka: N02AJ13

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na centralni nervni sistem. Tramadol je neselektivni i čisti agonist μ , δ i κ opioidnih receptora s jakim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom djelovanju su inhibicija neuralne ponovne pohrane noradrenalina i povećano oslobađanje serotonina.

Tramadol djeluje i kao antitusik. Suprotno morfiju, širok raspon analgetskih doza tramadola nema učinak na depresiju disanja. Također, nema promjene u pokretljivosti probavnog trakta. Učinak na kardiovaskularni sistem je opštenito slab. Smatra se da je jačina djelovanja tramadola 1/10 do 1/6 jačine djelovanja morfija.

Tačan mehanizam djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati centralno i periferno djelovanje. Fiksna kombinacija tramadol/paracetamol pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja na ljestvici boli Svjetske zdravstvene organizacije i u skladu s tim ga ljekari trebaju primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina. Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon hirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekлина i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola.

Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Tramadol se primjenjuje u racemičnom obliku pa su u krvi nađeni i [-] i [+] oblik tramadola kao i njegov metabolit M1. Iako se tramadol brzo apsorbira nakon primjene, njegova je apsorpcija sporija (i njegov poluvijek je duži) od paracetamola.

Nakon primjene jednokratne oralne doze kombinacije tramadol/paracetamola (37,5 mg/325 mg) tablete, vršna koncentracija u plazmi od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 µg/ml (paracetamol) se postiže nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Srednji poluvijek eliminacije je 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Tokom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponavljane oralne primjene kombinacije tramadol/paracetamol nisu bile zabilježene klinički značajne promjene u kinetičkim parametrima svake od aktivnih supstanci u poređenju s parametrima aktivnih supstanci primjenjivanih pojedinačno.

Apsorpcija

Racemični tramadol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg je oko 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost je povećana i dostiže oko 90%.

Nakon oralne primjene kombinacije tramadol/paracetamol apsorpcija paracetamola je brza i gotovo potpuna i odvija se uglavnom u tankom crijevu. Vršne koncentracije paracetamola se dosegnu za 1 sat i ne mijenjaju se tokom istodobne primjene tramadola.

Istodobna oralna primjena kombinacije tramadol/paracetamol s hranom nema značajan utjecaj na vršne koncentracije niti produžuje apsorpciju tramadola ili paracetamola. Zbog toga se lijek može primijeniti neovisno o obroku.

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkivo ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). Na bjelančevine plazme se veže oko 20%.

Čini se da se paracetamol široko rasprostranjuje kroz sva tkiva osim masnog. Njegov prividni volumen distribucije je oko 0,9 l/kg. Relativno mali dio (oko 20%) paracetamola je vezan na bjelančevine plazme.

Biotransformacija

Tramadol se u velikoj mjeri metabolizira nakon oralne primjene. Oko 30% doze se izlučuje mokraćom kao nepromijenjen lijek, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (kataliziran s enzimom CYP2D6) na metabolit M1, a N-demetilacijom (kataliziran s CYP3A) na metabolit M2. M1 se dalje metabolizira N-demetilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Poluvrijeme eliminacije iz plazme za M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jače je potentan od izvornog lijeka. Koncentracije M1 u plazmi su višestruko

niže od tramadola pa se njegov doprinos kliničkom učinku čini malo vjerojatnim čak i kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna jetrena puta: konjugacija s glukuronskom (glukuronidacija) i sulfatnom (sulfatacija) kiselinom. Ovaj drugi put može biti brzo zasićen kod doza viših od terapijskih. Mali udio (manje od 4%) metabolizira se citohromom P450 u aktivni međuprodukt (N-acetil benzokinonimin) koji se pod normalnim okolnostima primjene brzo detoksicira reduciranim glutationom i izlučuje urinom nakon konjugacije na cistein i merkapturnu kiselinu. No, tokom teškog predoziranja, količina tog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije paracetamola je oko 2 do 3 sata u odraslih. U djece je kraći, a nešto duži u novorođenčadi i bolesnika s cirozom jetre.

Paracetamol se uglavnom izlučuje u obliku, o dozi ovisnih, konjugata glukuronske i sulfatne kiseline. Manje od 9% paracetamola se izlučuje nepromijenjeno urinom.

U bolesnika s insuficijencijom bubrega, poluvrijeme eliminacije obje supstance je produžen.

Pedijatrijska populacija

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne doze i višekratnih doza u ispitanika u dobi od 1 do 16 godina starosti općenito slične kao u odraslih, kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece do 8 godina starosti.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola ispitivana je u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1. godine života. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fiksna kombinacija (tramadol i paracetamol) nije ispitana u nekliničkim studijama radi procjene kancerogenih i mutagenih učinaka ili njenih učinaka na plodnost.

Na mladim štakorima koji su tretirani oralno fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol nisu uočeni teratogeni učinci koji bi se mogli pripisati djelovanju lijeka.

Embriotoksično i fetotoksično djelovanje kombinacije tramadol/paracetamol dokazano je u štakora pri dozi koja je toksična za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. dozi koja je 8,3 puta veća od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri istim dozama nije uočeno teratogeno djelovanje. Toksično djelovanje na embrije i fetuse očituje se smanjenom težinom fetusa i porastom broja rebara. Niže doze, koje imaju manje toksične učinke na majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nisu bile toksične za embrije ili fetuse.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili mogući rizik genotoksičnog djelovanja tramadola u ljudi.

Rezultati testova kancerogenosti ne ukazuju na mogući rizik prilikom primjene tramadola u ljudi.

Studije na životinjama su otkrile da visoke doze tramadola mogu djelovati na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, vezano uz toksičnost u majki. Nisu uočene promjene u plodnosti i reprodukciji životinja te razvoju potomstva. Tramadol prolazi kroz placentu. Nije uočeno djelovanje tramadola na plodnost štakora nakon oralne primjene u mužjaka pri dozama do 50 mg/kg i ženki pri dozama do 75 mg/kg.

Opsežna ispitivanja nisu ukazala na odgovarajući rizik od genotoksičnog djelovanja paracetamola pri terapijskim (netoksičnim) dozama.

Dugoročna ispitivanja samo paracetamola na štakorima i miševima nisu donijele dokaze o bitnom kancerogenom djelovanju u dozama koje nisu toksične za jetru.

Studije samo paracetamola na životinjama i opsežna iskustva na ljudima do danas nisu donijele dokaze o reproduktivnoj toksičnosti. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Tabletna jezgra

Celuloza, prah

Škrob, prethodno geliran

Kukuruzni škrob

Natrijev škroboglikolat, vrsta A

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Makrogol - poli(vinil alkohol) graftirani kopolimer

Talk

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3 x 10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz lječarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo

Igmanska 5a

71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
04-07.3-2-7638/22 od 12.01.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

12.01.2024. godine