

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

▲ ZARACET 37,5 mg + 325 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,68 mg laktoza hidrata.

Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1 "Popis pomoćnih tvari".

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Zaracet 37,5 mg + 325 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

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).

Doza mora biti individualno prilagođena, uzimajući u obzir intenzitet boli i odgovor bolesnika. Općenito, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

Ukupna doza od 8 tableta na dan (300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola), se ne smije prekoračiti.

Razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Preporučena početna doza je 2 tablete. Dodatne doze se mogu primijeniti ako je to potrebno, ali se ne smije prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 8 tableta (300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola).

Razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

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

Djeca

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

Prilagodba doze nije obično potrebna kod pacijenata preko 75 godina bez klinički manifestirane jetrene ili bubrežne insuficijencije. Kod starijih pacijenata eliminacija lijeka može biti prolongirana zato interval doziranja treba biti produžen u skladu sa zahtjevima pacijenta.

Moguća je primjena uobičajenih doza, iako treba naglasiti da je u dobrovoljaca starijih od 75 godina zabilježen produljeni poluvijek eliminacije za 17% nakon oralne primjene. U bolesnika starijih od 75 godina preporučuje se da najmanji interval između dvije doze lijeka nije kraći od 6 sati zbog sadržaja tramadola u lijeku.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom/ pacijenti na dijalizi

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom eliminacija tramadola je odgođena. Kod ovih pacijenata prolongiranje intervala doziranja treba biti pažljivo razmotreno u skladu sa zahtjevima pacijenta(vidjeti dio 44.)

Zbog prisutnosti tramadola primjena lijeka se ne preporuča 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 produljiti 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

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre eliminacija tramadola je odgođena. Kod ovih pacijenata prolongiranje intervala doziranja treba biti pažljivo razmotreno u skladu sa zahtjevima pacijenta(vidjeti dio 44.)

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 produljenja intervala između dva doziranja ovog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Zbog prisustva paracetamola Zaracet se ne bi trebao koristiti kod pacijenata sa težim oštećenjem jetre.(vidi dio 4.3)

Način primjene

Tablete su za oralnu primjenu.

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

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom ZARACET potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tokom liječenja potreban je čest kontakt između ljekara i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kad bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postepeno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4.).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na tramadol, paracetamol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutno trovanje alkoholom, hipnoticima, analgeticima središnjeg djelovanja, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- Zaracet se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) ili tijekom dva tjedna 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 8 tableta Zaraceta. 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 dio 4.3). Rizik od predoziranja paracetamolom je veći u bolesnika koji boluju od alkoholne bolesti jetre bez razvijene ciroze. U slučajevima umjerene insuficijencije jetre mora se pažljivo razmotriti produljenje intervala između doza.
- U bolesnika s teškom respiratornom insuficijencijom ne preporučuje se primjena kombinacije tramadola i paracetamola.

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, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida .

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

Pri liječenju tramadolom zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su skloni napadima ili u onih koji su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag osjetljivosti za napade, a posebno selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike sa središnjim djelovanjem ili lokalne anestetike. U bolesnika s dobro kontroliranom epilepsijom, kao i u bolesnika sklonih napadima, kombinacija tramadola i paracetamola smije se primijeniti samo ako je neophodno. Konvulzije su se javljale i u bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati kada doze tramadola prekorače gornju granicu preporučene doze.

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

Mjere opreza pri primjeni

U bolesnika koji su ovisni o opioidima i bolesnika sa zlouporabom lijekova ili ovisnošću u anamnezi, liječenje se smije provoditi samo u kratkim intervalima i pod nadzorom liječnika. Ovaj lijek se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s kranijalnom traumom, u bolesnika sklonih konvulzivnim poremećajima, 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 tlakom.

Tolerancija i poremećaj upotrebe opioida (zloupotreba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj upotrebe opioida (engl. opioid use disorder, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je ZARACET. Ponavljana primjena lijeka ZARACET može dovesti do OUD-a. Veća doza i duže trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zloupotreba ili namjerna pogrešna primjena lijeka ZARACET može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili porodičnom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja upotrebe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom ZARACET i tokom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Također, prije i tokom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate ljekaru.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioda i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega, sepsom, ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim izvorima nedostatka glutatona (npr. hronični alkoholizam), koji su tokom dužeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskog dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Predoziranje s paracetamolom može u nekih bolesnika uzrokovati hepatotoksičnost.

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

Mogu se javiti simptomi ustezanja slični onima koji se javljaju tijekom prestanka primjene opijata (vidjeti dio 4.8).

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

Rizik 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.).

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 propisanih 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%

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.

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.

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 kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

Zaracet tablete sadrže laktozu, stoga bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena sa:

- **Neselektivnim MAO inhibitorima**
Rizik pojave serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.
- **Selektivnim MAO-A inhibitorima**
Ekstrapolacija podataka o neselektivnim MAO inhibitorima.
Rizik pojave serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.
- **Selektivnim MAO-B inhibitorima**

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

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

Ne preporučuje se istodobna primjena sa:

- **Alkoholom**
Alkohol pojačava sedativni učinak opioidnih analgetika.
Upravljanje vozilima i strojevima može biti opasno zbog utjecaja na budnost i pažnju bolesnika. 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.
- **Opioidni agonisti/antagonisti (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)**
Smanjen je analgetski učinak zbog kompetitivnog blokiranja receptora te postoji rizik od pojave simptoma ustezanja.

Istodobna primjena koja se treba razmotriti:

- 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 serotoninški 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 središnjeg živčanog sustava 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 središnjeg djelovanja, talidomid i baklofen jer ovi lijekovi mogu povećati središnju depresiju. Stoga ovakav utjecaj na budnost i pažnju može upravljanje vozilima i upotrebu strojeva učiniti opasnim.
- Istodobna primjena lijeka ZARACET s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.
- 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 sustava 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 bio ispitivan.
- Lijekovi koji snižavaju prag za pojavu napadaja poput bupropiona, antidepresiva koji inhibiraju ponovnu pohranu serotonina, ticikličkih antidepresiva i neuroleptika. Istodobna primjena tramadola s ovim lijekovima može povećati rizik od pojave konvulzija. Apsorpcija paracetamola može biti ubrzana primjenom metoklopramida ili domperidona, a usporena primjenom kolestiramina.
- 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 istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Sedativni lijekovi kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi

Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima, kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresijskog učinka na središnji živčani sustav. Doza i trajanje istodobne primjene mora biti ograničena (vidjeti dio 4.4.).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući je ovaj lijek fiksna kombinacija djelatnih tvari 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 feto/neonatalni 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 tijekom 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 tijekom trudnoće jer nema dovoljno dostupnih podataka za procjenu sigurnosti primjene tramadola u trudnica. Tramadol primijenjen prije ili tijekom poroda ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u minutnom volumenu disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tijekom trudnoće može izazvati simptome ustezanja u novorođenčadi nakon poroda, kao posljedicu navikavanja.

Dojenje

Budući je ovaj lijek fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadrži tramadol, ne smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini. Na temelju dostupnih objavljenih podataka, tijekom trudnoće nije kontraindicirana primjena lijekova koji sadrže isključivo paracetamol.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Otprilike 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom 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 primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ Lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s kombinacijom tramadol/paracetamol su bile mučnina, omaglica i somnolencija, 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: $< 1/10\ 000$, uključujući i izolirane slučajeve

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Učestalost grupiranja, neželjenih djelovanja su presentirana po rastućoj ozbiljnosti.

Srčani poremećaji

Manje često: hipertenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija.

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljeni vid, mioza, midrijaza

Poremećaj uho i labirinta

Rijetko: tinnitus

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hipoglikemija.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina.

Često: povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bolovi u abdomenu, dispepsija, flatulencija.

Manje često: disfagija, melena.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: drhtavica, navale vrućine, bol u prsištu.

Laboratorijske pretrage:

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih transaminaza.

Metabolizam i poremećaj ishrane

Nepoznato: hypoglikemia

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica, somnolencija.

Često: glavobolja, drhtanje.

Manje često: neželjene mišićne kontrakcije, parestezija, amnezia

Rijetko: ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaj govora

Nepoznato: serotoniniski sindrom

Psihijatrijski poremećaji

Često: konfuzija, promjene raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaj spavanja.

Manje često: depresija, halucinacije, noćne more, amnezija.

Rijetko: ovisnost o lijeku.

Psihijatrijski poremećaji zabilježeni tijekom post-marketingškog praćenja:

Vrlo rijetko: zlouporaba.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: albuminurija, poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja.

Nepoznato: štućavica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje, svrbež.

Manje često: kožne reakcije (npr. osip, urtikarija).

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama:

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave kombinacijom tramadola i paracetamola.

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:

Tramadol:

- ortostatska hipotenzija, bradikardija, kolaps
- post-marketingško praćenje tramadola otkrilo je rijetke promjene učinka varfarina, uključujući i produljenje protrombinskog vremena
- Rijetko: alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksija
- Rijetko: promjene apetita, motorička slabost i depresija disanja
- Psihičke nuspojave se mogu javiti pri primjeni tramadola, a individualno se razlikuju po jačini i prirodi (ovisno o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). Uključuju promjene raspoloženja (obično ushićenje, povremeno disforija), promjene aktivnosti (obično smanjenje, povremeno povećanje) i promjene u kognitivnom i osjećajnom dijelu osobnosti (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije).
- Zabilježeno je pogoršanje astme, iako uzročna-posljedična povezanost nije utvrđena.
- Mogu se pojaviti simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju kod prekida liječenja opijatima, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog trakta. Ostali simptomi koji se vrlo rijetko mogu javiti kod naglog prekida liječenja tramadolom su napadi panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neuobičajeni simptomi SŽS-a.

Paracetamol:

- Nuspojave paracetamola su rijetke, ali može doći do pojave preosjetljivosti, uključujući kožni osip. Zabilježeni su slučajevi krvne diskrazije, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, ali te pojave nisu nužno bile uzročno-posljedično povezane s primjenom paracetamola.
- Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.
- Zabilježeno je nekoliko slučajeva koji ukazuju na to da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju ako se primjenjuje s tvarima sličnim varfarinu. U ostalim ispitivanjima nije bilo promjena protrombinskog vremena.
- Poremećaji metabolizma i prehrane:
nepoznata učestalost: metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutatona u tih bolesnika.

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka ZARACET može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije 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 ALIMS. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može

Odobreno
ALMBIH
4.4.2025.

dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija 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 djelovanja tramadola ili paracetamola ili obje tvari.

Simptomi predoziranja tramadolom

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

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziranje 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 metabolizma 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 glutatona kod uzimanja normalnih doza paracetamola) ireverzibilno veže na tkivo jetre.

Liječenje predoziranja

- 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 jedan do dva tjedna.
- Isprazniti želudac izazivanjem povraćanja (kada je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca.
- Treba provoditi potporne mjere liječenja, kao što su održavanje prohodnosti dišnih putova 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. Stoga, 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 provesti liječenje u potpunosti. N-acetilcistein se mora primijeniti odmah u slučaju sumnje na teško predoziranje. Opće 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: opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima; tramadol i paracetamol
ATK oznaka: N02AJ13

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je neselektivni agonist μ , δ i κ opioidnih receptora s jakim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom djelovanju su inhibicija 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 sustav je općenito slab. Smatra se da je jačina djelovanja tramadola 1/10 do 1/6 jačine djelovanja morfija.

Točan mehanizam djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje 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 liječnici trebaju primjenjivati.

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 dulji) od paracetamola.

Nakon primjene jednokratne oralne doze tramadol/paracetamola (37,5+325 mg) tablete, vršna koncentracija u plazmi od 64,6/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol) postiže se 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).

Tijekom 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 djelatnih tvari u usporedbi s parametrima djelatnih tvari 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 tijekom istodobne primjene tramadola.

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

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkivo ($V_{d,\beta}=203\pm40$ 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.

Poluvijek 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 citokromom 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, tijekom teškog predoziranja, količina tog metabolita je povećana.

Izlučivanje

Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Poluvijek eliminacije paracetamola je oko 2 do 3 sata u odraslih. U djece je kraći, a nešto dulji 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, poluvijek eliminacije obje tvari je produljen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fiksna kombinacija (tramadol i paracetamol) nije ispitana u pretkliničkim studijama radi procjene karcinogenih 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 karcinogenosti 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.

Dugoročne studije u štakora i miševa nisu otkrile karcinogeno djelovanje paracetamola pri terapijskim (netoksičnim) dozama.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

Celuloza, prah

Škrob, prethodno geliran

Kukuruzni škrob

Natrijev škroboglikolat, vrst A

Magnezijev stearat

Film ovojnica

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol

**Odobreno
ALMBIH
4.4.2025.**

Triacetin
Željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati pri temperaturi do 25° C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1x10) tableta u PVC//Al blisteru.

30 (3x10) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Farmavita d.o.o. Sarajevo, BiH

Igmanska 5a,Vogošća, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Farmavita d.o.o. Sarajevo, BiH

Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmavita d.o.o. Sarajevo,

Igmanska 5a, 71320 Vogošća , Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zaracet filmom obložena tableta,30 x (37,5mg+325mg)- 04-07.3-2-11286/20 od 06.08.2021.

Zaracet filmom obložena tableta,10 x (37,5mg+325mg)- 04-07.3-2-11287/20 od 06.08.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.04.2025.

**Odobreno
ALMBIH
4.4.2025.**