

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Tramadox 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, dimenzija 15,7 mm x 6,5 mm x 5,6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Tramadox tablete indicirane su za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli.

Primjenu Tramadoxa valja ograničiti na bolesnike za koje se smatra da im je potrebna kombinacija tramadola i paracetamola za liječenje umjerene do jake boli (vidjeti također dio 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Primjenu Tramadoxa valja ograničiti na bolesnike za koje se smatra da im je potrebna kombinacija tramadola i paracetamola za liječenje umjerene do jake boli.

Dozu treba individualno prilagoditi svakom bolesniku prema intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika. Potrebno je odabrati najnižu učinkovitu analgetsku dozu. Ne smije se prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 tableta (što odgovara količini od 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola). Interval između doziranja ne smije biti kraći od 6 sati.

##### *Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)*

Preporuča se početna doza od dvije Tramadox tablete. Dodatne se doze mogu uzimati prema potrebi, pri čemu se ne smije prekoračiti 8 tableta dnevno (što je ekvivalentno količini od 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola).

Interval između doziranja ne smije biti manji od 6 sati.

Tramadol/paracetamol ne smije se ni pod kojim okolnostima, primjenjivati dulje nego što je izričito potrebno (vidjeti također dio 4.4). Ukoliko je, zbog prirode i težine bolesti, primjenu potrebno ponoviti, ili provoditi dugotrajno liječenje s tramadolom/paracetamolom, bolesnika treba redovito i pažljivo nadzirati (s pauzama u liječenju, gdje je to moguće), kako bi se ocijenilo je li potrebno nastaviti liječenje.

##### *Pedijatrijska populacija*

U djece ispod 12 godina nije utvrđena učinkovitost i sigurnost primjene tramadola/paracetamola. Stoga se primjena u te dobne skupine ne preporučuje.

##### *Stariji bolesnici*

Prilagodba doze obično nije potrebna u bolesnika do 75 godina starosti bez klinički manifestirane insuficijencije bubrega ili jetre. U bolesnika starijih od 75 godina izlučivanje može biti produljeno. Stoga, ukoliko je potrebno, interval doziranja treba se produžiti u skladu sa zahtjevima bolesnika.

#### *Insuficijencija bubrega/dijaliza*

U bolesnika s insuficijencijom bubrega, izlučivanje tramadola je odgođeno. U tih bolesnika, potrebno je pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja u skladu sa zahtjevima bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, izlučivanje tramadola je odgođeno. U tih bolesnika, potrebno je pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja u skladu sa zahtjevima bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zbog prisutnosti paracetamola, ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

#### Način primjene

Tablete se primjenjuju kroz usta.

Tablete se moraju progutati cijele, s dovoljnom količinom tekućine.

Tablete se ne smiju lomiti niti žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivosti na tramadol, paracetamol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima s centralnim djelovanjem, opioidima ili psihotropnim lijekovima,
- tramadol/paracetamol se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze ili unutar dva tjedna nakon 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 uporabi**

#### Upozorenja

- Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji): ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 8 Tramadox tableta. Kako bi se izbjeglo nenamjerno predoziranje, bolesnike treba savjetovati da ne prekorače preporučenu dozu i da bez savjeta liječnika istodobno ne koriste druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući i lijekove koje mogu kupiti bez recepta) ili tramadol.
- Ne preporučuje se primjena tramadola/paracetamola kod teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min).
- U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, ne smije se primjenjivati tramadol/paracetamol (vidjeti dio 4.3). Opasnosti od predoziranja paracetamolom veće su u bolesnika s ne-cirotičnom alkoholnom bolešću jetre. Kod umjerenih slučajeva treba razmotriti produljenje intervala doziranja.
- U slučaju teške respiratorne insuficijencije, ne preporučuje se primjena tramadola/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.
- Adrenalna insuficijencija

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

- Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju ovisnika o opioidima. Iako je on opioidni agonist, tramadol ne može potiskivati simptome apstinencije od morfina.
- Zabilježene su konvulzije u bolesnika liječenih tramadolom, koji su bili skloni napadajima ili uzimali druge lijekove koji snižavaju prag izbijanja napadaja, osobito selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike s centralnim djelovanjem ili lokalne anestetike. Bolesnici s epilepsijom u kojih se bolest terapijom drži pod kontrolom, ili bolesnici skloni napadajima, smiju se liječiti tramadolom/paracetamolom samo ako je to neophodno. U bolesnika koji primaju tramadol u preporučenim dozama, zabilježene su konvulzije. Rizik se može povećati kada doze tramadola premaše preporučenu gornju granicu.
- Ne preporučuje se istodobna primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (vidjeti dio 4.5).

#### Mjere opreza pri uporabi

Može doći do razvoja tolerancije i fizičke i/ili psihičke ovisnosti, čak i pri terapijskim dozama. Potrebno je redovno procjenjivati kliničku potrebu za analgezijom (vidjeti dio 4.2). U bolesnika ovisnih o opioidima i bolesnika koji u anamnezi imaju zlouporabu lijeka ili ovisnost o lijeku, liječenje se može provoditi samo kroz kratki period i pod liječničkim nadzorom. Tramadol/paracetamol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s traumom glave, u bolesnika sklonih konvulzivnim poremećajima, poremećajima žučnoga trakta, u stanju šoka, u izmijenjenom stanju svijesti zbog nepoznatih razloga, s poteškoćama koje utječu na centar za disanje ili na funkciju disanja, ili u osoba s povišenim intrakranijalnim tlakom.

U nekih bolesnika paracetamol u prekomjernoj dozi može izazvati jetrenu toksičnost.

U terapijskim dozama tramadol ima potencijal za izazivanje simptoma ustezanja.

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene.

Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

U jednom ispitivanju zabilježeno je da uporaba tramadola tijekom opće anestezije s enfluranom i dušičnim oksidom produljuje intraoperativni oporavak svijesti. Dok ne budu dostupne dodatne informacije, uporabu tramadola treba izbjegavati tijekom laganih stupnjeva anestezije.

#### *Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi*

Istodobna primjena lijeka Tramadox 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 Tramadox 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 preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje o svjesnosti o tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

#### *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.

#### *Metabolizam 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:

<b>Populacija</b>	<b>Prevalencija %</b>
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%

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

#### *Postoperativna primjena u djece*

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidnektomije 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.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Kontraindicirana je istodobna primjena s:

- Neselektivnim MAO-inhibitorima

Rizik od serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.

- Selektivnim MAO-inhibitorima tipa A  
Ekstrapolacija podataka o neselektivnim MAO- inhibitorima  
Rizik od serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.
- Selektivnim MAO-inhibitorima tipa B  
Simptomi centralne ekscitacije koji podsjećaju na serotonergički sindrom: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.

U slučaju da je bolesnik nedavno liječen MAO-inhibitorima, moraju proći 2 tjedna prije početka liječenja tramadolom.

Ne preporuča se istodobna primjena s:

- Alkoholom  
Alkohol povećava sedativni učinak opioidnih analgetika.  
Učinak na budnost može upravljanje vozilima i rad sa strojevima učiniti opasnima. Stoga, treba izbjegavati uzimanje alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.
- Karbamazepinom i drugim induktorima enzima  
Rizik od smanjene učinkovitosti i kraćega vremena djelovanja zbog smanjenih koncentracija tramadola u plazmi.
- Opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)  
Smanjenje analgetskog učinka kompetitivnim blokirajućim učinkom na receptorima, s rizikom od pojave apstinencijskog sindroma.

Istodobna uporaba koju treba uzeti u obzir:

- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal sljedećih lijekova za izazivanje konvulzija: selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i lijekova koji smanjuju prag izbijanja napadaja (kao što je bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- 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).
- Ostali derivati opioida (uključujući antitusike i lijekove u supstitucijskoj terapiji odvikavanja), benzodiazepini i barbiturati.  
Povećan je rizik od depresije disanja koja u slučaju predoziranja može biti fatalna.
- Ostali depresori središnjeg živčanog sustava, kao što su drugi derivati opioida (uključujući antitusike i lijekove u supstitucijskoj terapiji odvikavanja), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi s centralnim djelovanjem, talidomid i baklofen.  
Ti lijekovi mogu izazvati povećanu centralnu depresiju. Učinak na budnost može upravljanje vozilima i rad sa strojevima učiniti opasnim.
- Zbog izvještaja o povišenoj INR-vrijednosti, potrebno je povremeno pratiti protrombinsko vrijeme, kada se istodobno daju tramadol/paracetamol i spojevi poput varfarina.

- U ograničenom broju ispitivanja pre-operacijska ili post-operacijska primjena antiemetika antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetrona, u bolesnika s postoperativnom boli povećala je potrebu 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, 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

S obzirom na to da je tramadol/paracetamol fiksna kombinacija djelatnih tvari koje uključuju tramadol, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

#### *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. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. 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 dokaza za procjenu sigurnosti primjene tramadola u trudnica. Primjena tramadola prije ili tijekom poroda ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u brzini disanja, koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajno liječenje tijekom trudnoće može dovesti do apstinencijskih simptoma u novorođenčeta nakon poroda, što je posljedica navikavanja.

### Dojenje

S obzirom na to da je tramadol/paracetamol fiksna kombinacija djelatnih tvari koje uključuju tramadol, ne smije se uzimati tijekom dojenja.

#### *Podaci koji se odnose na paracetamol:*

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, no ne u klinički značajnoj količini. Prema raspoloživim, objavljenim podacima, dojenje nije kontraindicirano u žena koje koriste lijekove samo s paracetamolom.

#### *Podaci koji se odnose na tramadol:*

Otpribliže 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.

### Plodnost

Postmarketinško praćenje ne ukazuje na učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak tramadola na plodnost. Nisu provedene studije o utjecaju na plodnost s kombinacijom tramadola i paracetamola.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tramadol može izazvati omamljenost ili omaglicu, što se može pojačati alkoholom ili drugim depresorima centralnog živčanog sustava. U tom slučaju, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s kombinacijom tramadol/paracetamol bile su mučnina, omaglica i somnolencija, zapažene 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 ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su poredane od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Srčani poremećaji	Manje često	palpitacije, tahikardija, aritmija
Poremećaji oka	Rijetko	zamućen vid, mioza, midrijaza
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	tinitus
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Često Manje često	mučnina povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bol u trbuhu, dispepsija, flatulencija disfagija, melena
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	zimica, bol u prsnom košu
Pretrage	Manje često	povišene vrijednosti transaminaza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često Često Manje često Rijetko Nepoznato	omaglica, somnolencija glavobolja, drhtanje nenamjerne kontrakcije mišića, parestezije, amnezija ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaji govora serotoninski sindrom
Psihijatrijski poremećaji	Često	konfuzija, promjena raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaji spavanja

	Manje često	depresija, halucinacije, noćne more
	Rijetko	delirij, ovisnost o lijeku
	<i>Postmarketinško praćenje:</i> Vrlo rijetko	zluporaba
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	albuminurija, poremećaji mokrenja (dizurija i retencija mokraće)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Manje često	dispneja
	Nepoznato	štucavica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	znojenje, pruritus
	Manje često	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)
Krvožilni poremećaji	Manje često	hipertenzija, navale vrućine

Iako nisu zapažene tijekom kliničkih ispitivanja, pojava sljedećih nuspojava, za koje je poznato da su povezane s primjenom tramadola ili paracetamola, ne može se isključiti:

#### Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Praćenje u razdoblju nakon stavljanja tramadola u promet otkrilo je rijetke promjene u učinku varfarina, uključujući produljenje protrombinskog vremena.
- Rijetki slučajevi ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): alergijske reakcije s dišnim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, hripanje, angioneurotski edem) i anafilaksija.
- Rijetki slučajevi ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ): promjene apetita, motorna slabost i depresija disanja.
- Psihičke nuspojave mogu se javiti nakon primjene tramadola, a individualno se razlikuju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja). Uključuju promjene raspoloženja (obično ushićenje, povremeno disforija), promjene aktivnosti (obično smanjenje, povremeno porast) te promjene kognitivne i osjetilne sposobnosti (npr. poremećaji percepcije, odlučivanja, ponašanja).
- Mogu se javiti simptomi sindroma ustezanja, nalik onima što se javljaju tijekom apstinencije od opijata: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineza, tremor i probavni simptomi. Ostali simptomi koji se vrlo rijetko mogu javiti kod naglog prekida primjene tramadola su: napadaji panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi SŽS-a.

#### Paracetamol

- Rijetke su nuspojave paracetamola, ali može se javiti preosjetljivost, uključujući kožni osip. Zabilježeni su slučajevi poremećaja krvi, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, no ne mora biti da su one uzročno povezane s primjenom paracetamola.
- Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.
- Zabilježeno je nekoliko izvješća koja ukazuju da paracetamol, kada se daje sa spojevima poput varfarina, može izazvati hipoprotrombinemiju. U drugim se ispitivanjima protrombinsko vrijeme nije mijenjalo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu



Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

#### **4.9. Predoziranje**

Tramadol/paracetamol fiksna je kombinacija djelatnih tvari.

U slučaju predoziranja simptomi mogu uključivati znakove i simptome toksičnosti tramadola ili paracetamola, ili obje djelatne tvari.

##### Simptomi predoziranja tramadolom

U principu se nakon intoksikacije tramadolom, mogu očekivati simptomi nalik simptomima drugih analgetika s centralnim djelovanjem (opioida). Oni uključuju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i depresiju disanja do respiracijskog aresta. Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

##### Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je poseban problem u male djece. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalna bol. Oštećenje jetre može postati očito 12-48 sati nakon ingestije. Mogu se javiti abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja zatajenje jetre može progredirati u encefalopatiju, komu i smrt. Može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom čak i pri izostanku teškog oštećenja jetre. Zabilježene su srčane aritmije i pankreatitis.

Oštećenje jetre moguće je u odraslih koji su uzeli 7,5-10 g ili više paracetamola. Smatra se da se prekomjerne količine toksičnog metabolita (koji se obično adekvatno detoksicira glutationom, kada se uzimaju normalne doze paracetamola) ireverzibilno vežu za tkivo jetre.

##### *Hitna pomoć*

- Hitan prijevoz u specijaliziranu jedinicu.
- Održavati funkciju disanja i cirkulacije krvi.
- Prije započinjanja liječenja, nakon predoziranja treba uzeti uzorak krvi što je moguće prije, kako bi se izmjerile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi te kako bi se proveli jetreni testovi.
- Jetrene testove učiniti odmah nakon predoziranja i ponavljati ih svaka 24 sata. Obično se zapaža porast vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT), što se normalizira nakon jednoga ili dva tjedna.
- Isprazniti želudac izazivanjem povraćanja u bolesnika (kada je bolesnik pri svijesti) iritacijom ili ispiranjem želuca.
- Uvesti suportivne mjere kao što su održavanje prohodnosti dišnog puta i održavanje kardiovaskularne funkcije; treba primijeniti nalokson da bi se suzbila depresija disanja; napadaji (konvulzije) mogu se kontrolirati diazepamom.
- Tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije tramadolom/paracetamolom samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije prikladno za detoksikaciju.

U liječenju predoziranja paracetamolom nužno je odmah započeti liječenje. Unatoč pomanjkanju značajnih ranih simptoma predoziranja, bolesnike valja hitno uputiti u bolnicu radi hitnog medicinskog zbrinjavanja, a svaka odrasla osoba ili adolescent, koja je u prethodna 4 sata progutala oko 7,5 g ili više paracetamola, ili svako dijete koje je u prethodna 4 sata progutalo  $\geq 150$  mg/kg paracetamola, trebaju biti podvrgnuti ispiranju želuca. Koncentracije paracetamola u krvi treba mjeriti nakon 4 sata od predoziranja, kako bismo utvrdili rizik od razvoja oštećenja jetre (putem nomograma predoziranja paracetamolom). Može biti potrebna primjena metionina na usta ili N-acetilcisteina (NAC) u venu, što može imati povoljan učinak sve do najmanje 48 sati nakon predoziranja. Primjena NAC-a u venu najkorisnija je ako se započne unutar 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze. Ipak, NAC treba davati i ako je prošlo više od 8 sati nakon predoziranja te ga nastaviti primjenjivati tijekom čitavog trajanja liječenja. Kada se sumnja na masivno predoziranje, valja odmah započeti s liječenjem s NAC-om. Treba primijeniti opće suportivne mjere.

Bez obzira koja je količina paracetamola navedena kao progutana, antidot za paracetamol, NAC, valja primijeniti na usta ili u venu što brže, ako je moguće unutar 8 sati nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima. ATK oznaka: N02AJ13.

#### Mehanizam djelovanja

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Čisti je neselektivni agonist  $\mu$ -,  $\delta$ - i  $\kappa$ -opioidnih receptora s većim afinitetom za  $\mu$ -receptore. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetskom djelovanju, jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina i povećanje oslobađanja serotonina. Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, široki niz analgetskih doza tramadola nema depresorni učinak na disanje. Slično tome, ne mijenja se pokretljivost probavnog sustava. Kardiovaskularni učinci su obično blagi. Smatra se da je jačina tramadola jednaka 1/10 do 1/6 jačine morfina.

Nije poznat točan mehanizam analgetskih svojstava paracetamola, a može uključivati centralne i periferne učinke.

Na ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za mjerenje boli tramadol/paracetamol pozicioniran je kao analgetik II stupnja pa ga liječnici sukladno tome trebaju koristiti.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Tramadol se primjenjuje u racemičnom obliku, a u krvi se otkrivaju [-] i [+] oblici tramadola i njegova metabolita M1. Iako se tramadol nakon primjene brzo apsorbira, njegova je apsorpcija sporija (a poluvrijeme eliminacije dulje) od apsorpcije paracetamola.

Nakon jednokratne oralne primjene tablete tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg) vršne plazmatske koncentracije od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadola/(-)-tramadola] i 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamola) postižu se nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol], odnosno 0,9 h (paracetamol). Srednje poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) iznosi 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol], odnosno 2,5 h (paracetamol).

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponovljene oralne primjene tramadola/paracetamola nije zapažena klinički značajna promjena u kinetičkim parametrima svake djelatne tvari u usporedbi s parametrima za djelatne tvari, kada se primjenjuju zasebno.

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene racemični se tramadol apsorbira brzo i gotovo potpuno. Srednja apsolutna bioraspoloživost jednokratne doze od 100 mg iznosi približno 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost se povećava i dostiže približno 90%.

Nakon primjene kombinacije tramadol/paracetamol, oralna je apsorpcija paracetamola brza i skoro potpuna, a odvija se uglavnom u tankome crijevu. Vršne koncentracije paracetamola u plazmi dostižu se za jedan sat i ne mijenjaju se istodobnom primjenom tramadola.

Oralna primjena tramadola/paracetamola s hranom nema značajnog učinka na vršnu koncentraciju u plazmi, ili na stupanj apsorpcije bilo tramadola, bilo paracetamola, tako da se tramadol/paracetamol može uzimati neovisno o obrocima.

### Distribucija

Tramadol ima visoki afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  l). Vežanje na proteine plazme iznosi oko 20%. Čini se da se paracetamol široko raspodjeljuje po većini tjelesnih tkiva osim masnoga tkiva. Njegov je prividni volumen raspodjele oko 0,9 l/kg. Relativno mali dio (~20%) paracetamola veže se na proteine plazme.

### Metabolizam

Nakon oralne primjene tramadol se u velikoj mjeri metabolizira. Oko 30% doze izlučuje se u mokraću u obliku nepromijenjenog lijeka, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (katalizira ju enzim CYP2D6) u metabolit M1, a N-demetilacijom (katalizira ju CYP3A) u metabolit M2. Inhibicija jedne ili objiju vrsta izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegova aktivnog metabolita.

M1 se dalje metabolizira N-demetilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Poluvrijeme eliminacije metabolita M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jači je od izvornog lijeka. Koncentracije metabolita M1 u plazmi nekoliko su puta niže od koncentracija tramadola, te nije vjerojatno da će se doprinos kliničkom učinku mijenjati kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna hepatička puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Ovaj se drugi put može brzo saturirati pri dozama većim od terapijskih doza. Mali se dio (manje od 4%) metabolizira citokromom P450 u aktivni intermedijar (N-acetil benzokinonimin) koji se, pod normalnim uvjetima primjene, brzo detoksificira pomoću reduciranog glutationa i izlučuje u mokraću nakon konjugacije u cistein i merkaptturnu kiselinu. No, tijekom masivnog predoziranja, povećava se količina toga metabolita.

### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se većinom bubrezima. Poluvrijeme eliminacije paracetamola u odraslih osoba je oko 2-3 sata. U djece je kraće, a malo dulje u novorođenčadi i u bolesnika s cirozom. Paracetamol se većinom izlučuje o dozi ovisnim formiranjem ovisnih gluko- i sulfo-konjugiranih derivata. Manje od 9% paracetamola se izlučuje mokraćom nepromijenjeno. Kod bubrežne insuficijencije produljuje se poluvrijeme eliminacije za obje djelatne tvari.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

S fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol nisu provedena neklinička ispitivanja za evaluaciju njenih kancerogenih ili mutagenih učinaka, ili učinaka na plodnost.

Na potomstvu štakora koji su oralno liječeni kombinacijom tramadol/paracetamola nisu zapaženi teratogeni učinci koji se mogu pripisati lijeku.

Dokazano je da je kombinacija tramadol/paracetamol embriotoksična i fetotoksična u štakora pri dozi koja je toksična za majku (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola) tj. pri 8,3 puta većoj dozi od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri toj dozi nije zapažen teratogeni učinak. Toksičnost za embrij i fetus rezultira smanjenom težinom ploda i povećanjem normalnog broja rebara. Niže doze koje su izazivale manje težak toksični učinak po majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), nisu rezultirale toksičnim učincima na embrij ili plod.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili potencijalni genotoksični rizik tramadola u ljudi. Rezultati testova kancerogenosti ne navode na zaključak da tramadol predstavlja potencijalni rizik za čovjeka.

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila su, pri vrlo visokim dozama, učinke na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, povezano s toksičnošću za majku. Lijek nije djelovao na fertilitet i reprodukciju životinja te na razvoj pomlatka. Tramadol prolazi kroz posteljicu. Nije zapažen učinak na plodnost u mužjaka niti u ženki.

Opsežna istraživanja nisu dala dokaz značajnog genotoksičnog rizika paracetamola u terapijskim (tj. netoksičnim) dozama.

Dugotrajna ispitivanja na štakorima i miševima nisu pružila dokaz značajnih neoplastičkih učinaka pri nehepatotoksičnim dozama paracetamola.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- škrob, prethodno geliran
- kukuruzni škrob,
- natrijev škroboglikolat (vrst A),
- celuloza mikrokristalična,
- magnezijev stearat,
- Opadry yellow 03K82345:
- hipromeloza 6cPs,
- titanijev dioksid (E171),
- triacetin,
- željezov oksid, žuti (E172).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

20 tableta (2x10) u PVC/PVdC//Al ili PVC/Al blisteru.

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

60 tableta (6x10) u PVC/PVdC//Al ili PVC/Al blisteru.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-578947248

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29.05.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 07.12.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Siječanj 2023.