

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ZARACET 37,5 mg/325 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 2,68 mg laktoza hidrata.

ZARACET 75 mg/650 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, ovalne i bikonveksne. Tableta je duljine 15,7 mm i širine 6,6 mm.

ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete su blijedo žute, ovalne i bikonveksne. Tableta je duljine 19,0 mm i širine 9,0 mm.

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 (vidjeti dio 5.1.).

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

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

Preporučena početna doza su 2 tablete (što odgovara 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola). Dodatne doze se mogu primijeniti ako je to potrebno, ali se ne smije prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 8 tableta (što odgovara 300 mg tramadolklorida i 2600 mg paracetamola).

ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete

Preporučena početna doza je jedna tableta.

Dodatne doze se mogu primijeniti ako je to potrebno, ali se ne smije prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 4 tablete (što odgovara 300 mg tramadolklorida i 2600 mg paracetamola).

Interval doziranja ne smije biti kraći od 6 sati.

Lijek se ni pod kojim okolnostima 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.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

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

Stariji bolesnici

Moguća je primjena uobičajenih doza, iako treba naglasiti da je u bolesnika starijih od 75 godina zabilježeno produljeno poluvrijeme eliminacije za 17% nakon oralne primjene. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju produljiti intervali doziranja sukladno potrebama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog prisutnosti tramadola, primjena ovog lijeka se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min). U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije bubrega (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.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kombinacija tramadola i paracetamola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre, mora se pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika 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 postupno 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 djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutno trovanje alkoholom, hipnoticima, analgeticima središnjeg djelovanja, opioidima ili psihotropnim lijekovima
- primjena u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitori) i 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 uporabi

Upozorenja

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete: ne smije se prekoračiti najveća dnevna doza od 8 tableta.

ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete: ne smije se prekoračiti najveća dnevna doza od 4 tablete.

Kako bi se izbjeglo predoziranje zbog nepažnje, 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 teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min), ne preporučuje se primjena ovog lijeka.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena lijeka je kontraindicirana (vidjeti također dijelove 4.2. i 4.3.). Rizik od predoziranja paracetamolom je veći u bolesnika koji boluju od alkoholne bolesti jetre bez razvijene ciroze. U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre, mora se pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja.

U bolesnika s teškom insuficijencijom dišnog sustava, ne preporučuje se 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.

Konvulzije su se javljale i u bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati kada doze tramadola prekorače maksimalne preporučene doze. Pri liječenju tramadolom, zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su skloni napadajima ili u onih koji su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag osjetljivosti za napadaje, 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 napadajima, kombinacija tramadola i paracetamola smije se primijeniti samo ako je neophodno (vidjeti dio 4.5.).

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

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, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život, prijavljen je u bolesnika koji su uzimali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili 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, neuromuskularne 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 kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Posebne mjere opreza pri uporabi

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 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 preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje o svjesnosti navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe 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. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba 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 obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe 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 tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2.). Također, prije i tijekom liječenja, bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate liječniku.

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 opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

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 te u bolesnika s povećanim intrakranijalnim tlakom.

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 i sepsa, ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj 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 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, kao i kod kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi ustezanja

mogu se izbjeći postupnim smanjivanjem doze prilikom prekida uzimanja lijeka, osobito nakon razdoblja dugotrajne primjene. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zlouporabe (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 plitkih 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:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalencija %</u>
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 opstruktivne apneje u snu uslijed postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete i ZARACET 75 mg/650 mg filmom obložene tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena s:

- 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 pojave serotoniniskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- selektivnim MAO-B inhibitorima

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

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

Ne preporučuje se istodobna primjena s:

- 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 od smanjene djelotvornosti i kraćeg trajanja 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 koju je potrebno razmotriti:

- Lijekovi koji snižuju prag za pojavu konvulzija poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva i neuroleptika. Istodobna primjena tramadola s ovim lijekovima može povećati rizik od pojave konvulzija.
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitori (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin može prouzročiti serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).
- Drugi opioidni lijekovi (uključujući lijekove protiv kašlja i supstitucijsku terapiju u odvikavanju), benzodiazepini i barbiturati, jer istodobna primjena povećava rizik od depresije disanja koja može biti smrtonosna u slučajevima predoziranja.
- Drugi depresori 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 i mogu 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.
- 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 depresornog učinka na središnji živčani sustav. Doza i trajanje istodobne primjene moraju biti ograničeni (vidjeti dio 4.4.).

- Uslijed istodobne primjene kombinacije tramadola i paracetamola s 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.
- U ograničenom broju ispitivanja antiemetik ondansetron (5-HT₃ antagonist), primijenjen prije ili poslije operacije, povećao je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.
- 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.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Budući da 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 uz 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 da 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 dojenja nije kontraindicirana primjena lijekova koji sadrže isključivo paracetamol.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Otprilike 0,1% doze tramadola koju 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 masu 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 primijeni samo jedna doza tramadola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada sa strojevima

Tramadol može izazvati omamljenost i omaglicu, koje mogu biti pojačane unosom alkohola ili drugih depresora središnjeg živčanog sustava. U tom slučaju, bolesnik ne smije upravljati vozilom ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s kombinacijom tramadola i paracetamola su bile mučnina, omaglica i somnolencija, a javljale su se u više od 10% bolesnika.

Nuspojave su navedene prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine 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 (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Često	smetenost, promjene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforija, poremećaji spavanja
	Manje često	depresija, halucinacije, noćne more
	Rijetko	ovisnost o lijeku, delirij
	Nepoznato	zlorabporaba*
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	omaglica, somnolencija
	Često	glavobolja, drhtanje
	Manje često	nesvjesne mišićne kontrakcije, parestezija, amnezija
	Rijetko	ataksija, konvulzije, sinkope, poremećaji govora
Poremećaji oka	Rijetko	zamućen vid, mioza, midrijaza
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	aritmija, tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	Manje često	hipertenzija, valunzi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina
	Često	povraćanje, konstipacija, suha usta, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, nadutost
	Manje često	disfagija, melena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	znojenje, pruritus
	Manje često	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	mikturija (disurija ili retencija urina), albuminurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	drhtavica, bol u grudima
Pretrage	Manje često	povišene vrijednosti transaminaza

* postmarketinško praćenje

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama:

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave kombinacije 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:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	anafilaksija

Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	promjene apetita
Psihijatrijski poremećaji	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).
Poremećaji živčanog sustava	Rijetko	motorička slabost
	Nepoznato	serotoninski sindrom
Srčani poremećaji	Nepoznato	bradikardija
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	posturalna hipotenzija, kolaps
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko	depresija disanja, alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, teško disanje)
	Nepoznato	štucavica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	angioneurotski edem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	promjena djelovanja varfarina (uključujući produljenje protrombinskog vremena)
	Vrlo rijetko	simptomi ustezanja (koji se javljaju vrlo rijetko ako je uporaba tramadolklorida naglo prekinuta): napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi
	Nepoznato	simptomi ustezanja (slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata): uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sustava

Paracetamol:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	trombocitopenija i agranulocitoza (nisu nužno uzročno povezane s uzimanjem paracetamola), hipoprotrombinemija (postoji nekoliko izvješća koje sugeriraju da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju kada se uzima s tvarima sličnim varfarinu; u drugim studijama protrombinsko vrijeme se nije mijenjalo)
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	preosjetljivost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	osip kože
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	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 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola, simptomi predoziranja mogu biti posljedica djelovanja tramadola, paracetamola ili obje djelatne 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 zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziranje je od posebne važnosti kod male djece.

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje funkcije 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. Može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, čak i u slučaju nepostojanja teškog oštećenja jetre. Opisane su srčane aritmije i pankreatitis.

Oštećenje funkcije jetre moguće je u odraslih koji su uzeli 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.

Hitna pomoć

- hitan prijevoz u specijaliziranu ustanovu (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; napadaji se mogu kontrolirati primjenom diazepam
- tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Stoga, samo hemodijaliza ili hemofiltracija nisu pogodni načini liječenja akutnog trovanja fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola.

Hitno liječenje je nužno u slučaju predoziranja paracetamolom. Usprkos nedostatku ranih značajnih simptoma, bolesnike se mora odmah uputiti u bolnicu radi hitnog medicinskog zbrinjavanja. Bilo kojoj odrasloj osobi ili adolescentu koji je u organizam unio 7,5 g ili više paracetamola u prethodna 4 sata ili

bilo kojem djetetu koje je unijelo ≥ 150 mg/kg paracetamola u prethodna 4 sata, treba izvršiti ispiranje želuca.

Koncentracije paracetamola se moraju mjeriti u krvi nakon 4 sata od predoziranja kako bi se mogao odrediti rizik od razvoja oštećenja jetre (pomoću 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 te 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: analgetici, opiodi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima, ATK oznaka: N02AJ13.

Tramadol je opiodni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je neselektivni agonist μ , δ i κ opiodnih receptora s većim 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, ne uzrokuje 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 analgetskog djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferno djelovanje.

Fiksna kombinacija tramadola i paracetamola pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja na ljestvici boli Svjetske zdravstvene organizacije i u skladu s tim ga liječnici 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, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostala bolna 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 [+] oblik tramadola, kao i njegov metabolit M1. Iako se tramadol brzo apsorbira nakon primjene, njegova je apsorpcija sporija (i poluvrijeme eliminacije dulje) od paracetamola.

Nakon primjene jednokratne oralne doze fiksne kombinacije tramadola i paracetamola (37,5/325 mg) u obliku tablete, vršna koncentracija u plazmi od 64,6/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2

µg/ml (paracetamol) postiže se nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Srednje poluvrijeme 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 tramadola i paracetamola, 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 približno 90%.

Nakon oralne primjene kombinacije tramadola i paracetamola, apsorpcija paracetamola je brza i gotovo potpuna te se odvija uglavnom u tankom crijevu. Vršne koncentracije paracetamola se dosegnu za 1 sat i ne mijenjaju se tijekom istodobne primjene s tramadolom.

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

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkivo ($V_{d\beta}=203\pm40$ l). Vezanje na bjelančevine plazme iznosi oko 20%.

Čini se da se paracetamol široko raspodjeljuje u 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 (katalizirana enzimom CYP2D6) u metabolit M1, a N-demetilacijom (katalizirana CYP3A) u metabolit M2.

Inhibicija jedne ili obje vrste izoenzima (CYP3A4 i CYP2D6) uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegovog aktivnog metabolita.

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 potentniji je 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 koje su više 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 ovog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom eliminiraju putem bubrega.

Poluvrijeme eliminacije paracetamola je oko 2 do 3 sata u odraslih. U djece je kraće, a nešto je dulje u novorođenčadi i u 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 djelatne tvari je produljeno.

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 u djece oko 1. godine života dostiže razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih. 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 tramadola i paracetamola 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 tramadola i paracetamola, nisu uočeni teratogeni učinci koji bi se mogli pripisati djelovanju lijeka.

Embriotoksično i fetotoksično djelovanje kombinacije tramadola i paracetamola dokazano je u štakora pri dozi koja je toksična za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. dozi koja je 8,3 puta viša od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri istim dozama nije uočeno teratogeno djelovanje. Toksično djelovanje na embrije i fetuse očituje se smanjenom masom fetusa i porastom broja rebra. 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.

Ispitivanja na životinjama su otkrila da visoke doze tramadola mogu djelovati na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, vezano uz toksičnost za majku. 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 kancerogeno djelovanje paracetamola pri terapijskim (netoksičnim) dozama.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra

Celuloza, prašak

Škrob, prethodno geliran

Kukuruzni škrob

Natrijev škroboglikolat, vrsta A

Magnezijev stearat

Film ovojnica

ZARACET 37,5 mg/325 mg:

Hipromeloza

Titanijev dioksid (E171)

Laktoza hidrat

Makrogol

Triacetin

Željezov oksid, žuti (E172)

ZARACET 75 mg/650 mg:

Makrogolpoli (vinilni alkohol), kopolimer, graftirani

Talk

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

ZARACET 37,5 mg/325 mg: 3 godine.

ZARACET 75 mg/650 mg: 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

ZARACET 37,5 mg/325 mg: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

ZARACET 75 mg/650 mg: Lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

ZARACET 37,5 mg/325 mg: 10 (1x10), 20 (2x10), 30 (3x10), 100 (10x10) tableta u PVC//Al blisteru.

ZARACET 75 mg/650 mg: 20 (2x10), 30 (3x10), 50 (5x10) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZARACET 37,5 mg/325 mg: HR-H-931499933

ZARACET 75 mg/650 mg: HR-H-549246288

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

ZARACET 37,5 mg/325 mg: 15. lipnja 2009.

ZARACET 75 mg/650 mg: 29. kolovoza 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja:

ZARACET 37,5 mg/325 mg: 23. listopada 2020.

ZARACET 75 mg/650 mg: 30. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. travnja 2025.