

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zotramid 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI NAZIV

Jedna 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.

Filmom obložena tableta u obliku kapsule, boje breskve, širine oko 6,5 mm, duljine oko 15,6 mm i debljine 5,5-6,0 mm s utisnutom oznakom T37,5 na jednoj strani i A325 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (iznad 12 godina)

Primjenu tramadola/paracetamola treba ograničiti na bolesnike za koje se smatra da im je za liječenje umjerene do teške boli potrebna kombinacija tramadola i paracetamola.

Dozu treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli i odgovoru bolesnika.

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

Interval doziranja ne smije biti kraći od šest sati.

Tramadol/paracetamol ne smije se nikada, bez obzira na okolnosti, davati dulje nego što je izričito potrebno (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko je zbog prirode i težine bolesti, primjenu potrebno ponoviti, ili provoditi dugotrajno liječenje s tramadolom/paracetamolom, tada bolesnika treba redovito, pažljivo nadzirati (s pauzama u liječenju, gdje je to moguće) kako bi se ocijenilo je li potrebno nastaviti liječenje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tramadola/paracetamola u djece ispod 12 godina nije ustanovljena. Zbog toga se liječenje ne preporuča u te populacije.

Stariji bolesnici

Može se koristiti uobičajena doza, no treba imati na umu da se kod osoba starijih od 75 godina poluvrijeme eliminacije tramadola povećalo nakon oralne primjene za 17%. Preporuča se da u bolesnika iznad 75 godina minimalni interval između doza ne bude kraći od 6 sati, zbog prisutnosti tramadola.

Bubrežna insuficijencija

Zbog prisutnosti tramadola ne preporuča se uporaba tramadola/paracetamola u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <10ml/min). U slučajevima umjerene bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina 10 i 30 ml/min) doziranje je potrebno produljiti na 12-satne intervale. S obzirom na to da se tramadol vrlo polagano uklanja hemodijalizom ili hemofiltracijom, obično nije potrebna primjena Zotramida nakon dijalize u cilju postizanja analgezije.

Insuficijencija jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se primjenjivati tramadol/paracetamol (vidjeti dio 4.3.). U slučajevima manje teškog oštećenja treba pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Zotramid 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.).

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta.

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari tramadol, paracetamol ili na 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 davati bolesnicima koji primaju inhibitore monoamino oksidaze, ili unutar dva tjedna nakon prestanka njihove primjene (vidjeti dio 4.5.).
- teško oštećenje funkcije jetre.
- epilepsija koja se ne kontrolira liječenjem (vidjeti dio 4.4.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

- Odrasli i adolescenti u dobi od 12 godina na više.
Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 300 mg/2600 mg tramadola/paracetamola. Kako bi se izbjeglo nehotično predoziranje, bolesnike treba uputiti da ne prekoračuju preporučenu dozu i da bez savjeta liječnika istodobno ne koriste druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući i lijekove koje mogu kupiti bez recepta) ili tramadolklorid.
- Ne preporuča se primjena tramadola/paracetamola kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <10 ml/min).

- U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se primjenjivati tramadol/paracetamol (vidjeti dio 4.3.). Opasnost od predoziranja paracetamolom veća je u bolesnika s ne-cirotičnom alkoholnom bolesti jetre. Kod umjerenih slučajeva treba pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja.
- Kod teške respiratorne insuficijencije ne preporuča se primjena tramadola/paracetamola.
- Tramadol nije prikladna zamjena u liječenju ovisnika o opioidima. Iako je on opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome apstinencije od morfina.
- Konvulzije su zabilježene 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 primali lokalnu anesteziju. U epileptičkih bolesnika u kojih se bolest terapijom drži pod nadzorom, ili u bolesnika sklonih napadajima, tramadol/paracetamol se primjenjuje samo onda, ako postoje okolnosti koje njegovu primjenu čine neophodnom.
- U bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama, zabilježene su konvulzije. Rizik se može povećati kada doze tramadola premaše preporučenu gornju granicu za dozu.
- Istodobna primjena kombinacije tramadol/paracetamol i sedativa, poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrtnim ishodom. Zbog takvih rizika, istovremena primjena sa sedativima treba biti namijenjena isključivo bolesnicima za koje ne postoji mogućnost alternativnog liječenja. Ukoliko liječnik odluči propisati kombinaciju tramadol/paracetamol istovremeno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti najkraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Upravo radi toga preporuča se informirati bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5).

- Ne preporuča se istodobna primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (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, 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.
- 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.

Mjere opreza pri uporabi

Tramadol/paracetamol treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su ovisni o opioidima, ili u bolesnika s traumom kranija, 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 intrakranijskim tlakom.

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

U terapijskim dozama tramadol ima potencijal za izazivanje simptoma ustezanja. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zlouporabe (vidjeti dio 4.8.).

Mogu se pojaviti simptomi ustezanja koji su slični onima što nastaju nakon prekida uzimanja opijata (vidjeti dio 4.8.). Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. Rijetko su zabilježeni i slučajevi ovisnosti i zlouporabe (vidjeti dio 4.8.).

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

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 propisivanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne.

Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

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

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 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.

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 Zotramid. Ponavljana primjena lijeka Zotramid 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 Zotramid 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 Zotramid 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 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 uporaba s:

- Neselektivnim MAO-inhibitorima
Rizik od serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.
- Selektivnim A MAO-inhibitorima
Ekstrapolacija podataka od neselektivnih MAO-inhibitora.
Rizik od serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.
- Selektivnim B MAO-inhibitorima
Simptomi centralne ekscitacije koji podsjećaju na serotonergički sindrom: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.
U slučaju da je bolesnik nedavno liječen s MAO-inhibitorima, liječenje s tramadolom treba odgoditi za dva tjedna.

Ne preporuča se istodobna uporaba s:

- *alkoholom*
Alkohol povećava sedativni učinak opioidnih analgetika.
Istodobno uzimanje s alkoholom može upravljanje vozilima i rad na strojevima učiniti opasnim.
Stoga, treba izbjegavati uzimanje alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.
- *karbamazepinom i drugim lijekovima koji induciraju enzime*
Rizik od smanjene učinkovitosti i kraćega trajanja 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.

Istovremena uporaba koju treba uzeti u obzir

- Tramadol može inducirati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i ostalih lijekova koji snižavaju prag pojave napadaja (poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola) da uzrokuju konvulzije.
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičnih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Drugi derivati opioida (uključujući antitusike i zamjenska liječenja), benzodiazepini i barbiturati povećavaju rizik od depresije disanja koja u slučaju predoziranja može biti smrtonosna.
- Drugi depresori središnjeg živčanog sustava, kao što su drugi derivati opioida (uključujući antitusike i zamjenska liječenja), barbiturati, gabapentinoidi, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi s centralnim djelovanjem, talidomid i baklofen mogu izazvati povećanu centralnu depresiju te mogu upravljanje vozilima i rad na strojevima učiniti opasnim.
- Sedativi poput benzodiazepina ili drugi slični lijekovi:
Istovremena primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrtnog ishoda zbog aditivnog učinka na depresiju SŽS-a. Treba ograničiti dozu i trajanje istovremene primjene (vidjeti dio 4.4.).
- Istodobna primjena lijeka Zotramid s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.
- Zbog zabilježenih slučajeva povišene INR-vrijednosti, povremeno, kao što je medicinski prikladno, valja provesti evaluaciju protrombinskog vremena, kada se istodobno daju tramadol/paracetamol i spojevi poput varfarina.
- Drugi bi lijekovi za koje se zna da inhibiraju CYP3A4, kao što je ketokonazol i eritromicin, mogli inhibirati metabolizam tramadola (N-demetiliranje), vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nije ispitana klinička važnost takve interakcije.
- Lijekovi koji smanjuju prag izbijanja napadaja, kao što su bupropion, antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina, triciklički antidepresivi i neuroleptici. Istovremena uporaba tramadola s tim lijekovima može povećati rizik od konvulzija. Metoklopramid ili domperidon mogu povećati brzinu apsorpcije paracetamola, a kolestiramin smanjiti apsorpciju.
- U ograničenom je broju ispitivanja preoperacijska ili postoperacijska primjena antiemetika antagonista 5-HT₃ ondansetrona u bolesnika s postoperacijskom boli povećala 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).

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 primijeniti 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 raspoloživi podaci nisu dovoljni za sigurnu primjenu tramadola u trudnica. Primjena tramadola prije ili tijekom porođaja ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može inducirati promjene u brzini disanja, koje obično nisu klinički relevantne. Dugotrajno liječenje tijekom trudnoće može dovesti do apstinencijskih simptoma u novorođenčeta nakon poroda što je posljedica habituacije.

Dojenje

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

Podaci koji se odnose na paracetamol:

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

Podaci koji se odnose na tramadol:

Otpriblike 0,1 % majčine doze tramadola izlučuje se u njezino mlijeko. U neposrednom razdoblju nakon poroda, za majčine dnevne oralne doze do 400 mg, to odgovara srednjoj vrijednosti količine tramadola koju dojenčad unese dojenjem od 3 % majčine doze prilagođene prema težini. Stoga se tramadol ne smije uzimati tijekom laktacije ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban nakon samo jedne doze tramadola.

Plodnost

Post-marketinško praćenje ne ukazuje da tramadol utječe na plodnost.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju djelovanje tramadola na plodnost. Nisu provedena ispitivanja učinaka kombinacije tramadola i paracetamola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tramadol može izazvati pospanost ili omaglicu što se može pojačati alkoholom i depresorima SŽS-a. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima, ako im se to dogodi.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave koje su zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s kombinacijom tramadol/paracetamol bile su mučnina, omaglica i somnolencija, a zapažene su u više od 10 % bolesnika.

Učestalost nuspojava navedena je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hipoglikemija

Psijatrijski poremećaji

Često: smetenost, promjene raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaji spavanja

Manje često: depresija, halucinacije, noćne more

Rijetko: ovisnost o lijeku, delirij

Postmarketinško praćenje:

Vrlo rijetko: zlouporaba.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica, somnolencija

Često: glavobolja, drhtanje

Manje često: nesvjesne kontrakcije mišića, parestezija amnezija

Rijetko: ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaj govora

Nepoznato: serotoninški sindrom

Poremećaji oka

Rijetko: zamućen vid, mioza, midrijaza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije, tahikardija, aritmija

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipertenzija, valunzi

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Manje često: dispneja

Nepoznato: štucavica.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Često: povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, nadutost

Manje često: disfagija, melena

Pretrage

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje, pruritus

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

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

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: drhtavica, bol u prsima

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Zotramid 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).

Iako nije zapaženo 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 pokazalo je rijetke promjene u učinku varfarina, uključujući porast vrijednosti protrombinskog vremena.
- rijetko (<1/10.000 do <1/1000): alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, hripanje, angioneurotski edem) i anafilaksijom.
- rijetko (<1/10.000 do <1/1000): promjene apetita, motorička slabost i depresija respiracije.
- psihičke nuspojave mogu se javiti nakon primjene tramadola, što individualno varira po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja). One uključuju promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno nastupa disforija), promjene u aktivnosti (obično supresija, povremeno porast), te promjene kognitivne i osjetilne sposobnosti (npr. poremećaji percepcije, odlučivanja, ponašanja).
- mogu se javiti simptomi reakcije ustezanja, koji nalikuju onima što se javljaju tijekom apstinencije od opijata: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanic, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji se vrlo rijetko javljaju ako se naglo prekida primjena tramadolklorida, uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i uobičajene simptome SZS-a.

Paracetamol

- rijetke su nuspojave paracetamola, ali može se javiti preosjetljivost, uključujući kožni osip.
- vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija zabilježeni su pri primjeni paracetamola.
- zabilježeni su slučajevi diskrazija krvi, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, no ne mora biti da su one uzročno povezane s paracetamolom.
- zabilježeno je nekoliko slučajeva koji navode na zaključak da paracetamol, kada se daje sa spojevima poput varfarina, može izazvati hipoprotrombinemiju. U drugim se ispitivanjima nije mijenjalo protrombinsko vrijeme.

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

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Simptomi predoziranja tramadolom

U načelu, nakon intoksikacije tramadolom mogu se očekivati simptomi koji nalikuju simptomima drugih analgetika s centralnim djelovanjem (opioida). Oni uključuju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i depresiju disanja sve do respiracijskog aresta.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je poseban problem u male djece. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedoća, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalna bol. Oštećenje jetre može postati očito 12 do 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 do 10 g, ili više paracetamola. Smatra se da tkivo jetre nepovratno veže prekomjerne količine toksičnog metabolita (koji se obično adekvatno detoksificira glutationom, kada se uzimaju normalne doze paracetamola).

Liječenje hitnih slučajeva

- odmah premjestiti bolesnika na specijalizirani odjel.
- održavati funkciju disanja i cirkulacije krvi.
- prije započinjanja liječenja, nakon predoziranja treba uzeti uzorak krvi što je moguće prije, da bi se izmjerila koncentracija u plazmi paracetamola i tramadola, te proveli jetreni testovi.
- jetrene testove provoditi na početku (predoziranja) i ponavljati ih svaka 24 sata. Obično su vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) povišene, što se normalizira nakon jednoga ili dva tjedna.
- isprazniti želudac izazivanjem povraćanja u bolesnika (kada je bolesnik pri svijesti) iritacijom ili ispiranjem želuca.
- treba uvesti suportivne mjere kao što je održavanje prohodnosti dišnog puta i održavanje kardiovaskularne funkcije; treba primijeniti nalokson kako bi se suzbila depresija disanja; napadaji se mogu kontrolirati diazepamom.
- tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije s tramadolom/paracetamolom samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije prikladno za detoksifikaciju.

U zbrinjavanju trovanja paracetamolom od iznimne je važnosti bolesnika odmah liječiti. Unatoč pomanjkanju značajnih ranih simptoma, bolesnike treba 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 150 mg/kg paracetamola, treba biti podvrgnuto ispiranju želuca. Koncentracije paracetamola u krvi trebaju se mjeriti kasnije od 4 sata nakon predoziranja da bi se mogao utvrditi rizik od razvoja oštećenja jetre. Može biti potrebna primjena metionina kroz usta ili N-acetilcisteina (NAC) u venu, što može imati povoljan učinak sve do najmanje 48 sati nakon predoziranja. Davanje NAC-a u venu najpovoljnije je ako se započne unutar 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze. No, NAC ipak treba davati, ako je do prezentacije bolesnika prošlo više od 8 sati nakon predoziranja, te ga nastaviti primjenjivati tijekom čitavog trajanja terapije. Kada se sumnja na masivno predoziranje, treba odmah započeti s liječenjem s NAC-om. Opće suportivne mjere moraju biti raspoložive.

Bez obzira koja količina paracetamola je navedena kao progutana, antidot za paracetamol, NAC, treba davati kroz 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.

Analgetici

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je čisti neselektivni agonist mi-(μ), delta-(δ) i kapa-(κ) opioidnih receptora s većim afinitetom za μ -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 modificira se gastrointestinalna pokretljivost. Kardiovaskularni učinci su općenito neznatni. Smatra se da je jakost tramadola jednaka jednoj desetini do jednoj šestini jakosti morfina.

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

Na ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za mjerenje boli tramadol/paracetamol je pozicioniran kao analgetik drugog stupnja pa ga liječnik sukladno tome treba 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 duže) od apsorpcije paracetamola.

Nakon jednokratne oralne primjene tablete tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg) vršne se plazmatske koncentracije od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadola/(-)-tramadola] i 4,2 µg/ml (paracetamola) postižu nakon 1,8 h [(+)-tramadola/(-)-tramadola], odnosno 0,9 h (paracetamola). 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 jednostruke i ponovljene oralne primjene tramadol/paracetamola nije zapažena klinički značajna promjena u kinetičkim parametrima svake djelatne tvari u usporedbi s parametrima za djelatne tvari, kada se same primjenjuju.

Apsorpcija

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

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

Oralna primjena tramadol/paracetamola s hranom nema značajnog učinka na vršnu plazmatsku koncentraciju 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 plazmatske proteine 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.

Biotransformacija

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 kao metaboliti.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (katalizira ju enzim CYP2D6) u metabolit M1, a N-demetilacijom (katalizira ju CYP3A) u metabolit M2. 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. Plazmatske su koncentracije metabolita M1 nekoliko puta niže od koncentracija tramadola, a ne postoji vjerojatnost da će se doprinos kliničkom učinku mijenjati nakon višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna hepaticka 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 intermedijer (N-acetil benzokinonimin) koji se, pod normalnim uvjetima primjene, brzo detoksificira pomoću reduciranog glutationa i izlučuje u mokraću nakon konjugacije u cistein i merkapturinu kiselinu. Tijekom masivnog predoziranja povećava se količina toga metabolita.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom bubrezima. Poluvrijeme eliminacije paracetamola u odraslih je osoba oko 2 do 3 sata. U djece je kraće, a malo duže u novorođenčadi i u bolesnika s

cirozom. Paracetamol se uglavnom izlučuje u obliku glukuro- i sulfo-konjugata, čije stvaranje ovisi o dozi. Manje od 9% paracetamola izlučuje se u nepromijenjenom obliku u mokraću. U renalnoj se insuficijenciji produžava poluvrijeme eliminacije oba spoja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Dokazalo se da je kombinacija tramadol/paracetamol embriotoksična i fetotoksična u štakora pri dozi toksičnoj po majku (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), t.j., pri 8,3 puta većoj 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 za tramadol otkrili potencijalni genotoksični rizik u čovjeka.

Rezultati testova kancerogenosti ne navode na zaključak da tramadola predstavlja potencijalni rizik za čovjeka.

Ispitivanja na životinjama s tramadolom otkrila su, pri vrlo visokim dozama, učinke na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, povezano s toksičnošću po majku. Nije bilo negativnog utjecaja na plodnost, reproduktivnu sposobnost i razvoj potomstva. Tramadol prelazi u placentu. Nije zapažen učinak na plodnost nakon oralne primjene tramadola do doza od 50 mg/kg u mužjaka štakora i 75 mg/kg u ženke štakora.

Opsežna istraživanja nisu dala dokaz relevantnog genotoksičnog potencijala paracetamola u terapijskim (t.j. netoksičnim) dozama.

Dugoročna ispitivanja na štakorima i miševima nisu pružile dokaz relevantnih 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

Jezgra tablete:

makrogolpoli(vinilni alkohol) kopolimer, graftirani
škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Opadry II Beige 85F97409:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 3350

talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (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 unutarnjeg spremnika

20 (2x10) filmom obloženih tableta u prozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al),
30 (3x10) filmom obloženih tableta u prozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al),
50 (5x10) filmom obloženih tableta u prozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al),
60 (6x10) filmom obloženih tableta u prozirnog blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-460663504

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. travanj 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

1. srpnja 2024.