

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, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu.

ZARACET 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

Preporučena početna doza je 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 1 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.

Pedijatrijska populacija

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

Stariji bolesnici

Moguća je primjena uobičajenih doza, iako treba naglasiti da je u bolesnika starijih od 75 godina zabilježen produljeni poluvijek 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 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 se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3.). U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre mora se pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Tablete su za peroralnu primjenu.

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

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, lijek se ne smije primjenjivati (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 gornju granicu preporučene doze. Pri liječenju tramadolom, zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su skloni napadima ili u onih koji su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag osjetljivosti za napade, a posebno selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepressive, antipsihotike, analgetike sa središnjim djelovanjem ili lokalne anestetike. U bolesnika s dobro kontroliranom epilepsijom, kao i u bolesnika sklonih napadima, kombinacija tramadola i paracetamola smije se primijeniti samo ako je neophodno (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, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Serotoninski sindrom

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

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

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

Ako se sumnja na serotoninški sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotoninški 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 lijek ZARACET odluči propisati istodobno sa sedativnim lijekovima, mora se primijeniti najniža učinkovita doza i trajanje liječenja mora biti što je kraće moguće. Bolesnike se mora pažljivo motriti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, snažno se preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje o svjesnosti o tim simptomima (vidjeti dio 4.5.).

Može doći do pojave tolerancije te psihičke i fizičke ovisnosti čak i pri terapijskim dozama, osobito nakon dugotrajne primjene. Klinička potreba za analgetskim liječenjem se mora redovito provjeravati (vidjeti dio 4.2.). U bolesnika koji su ovisni o opioidima i bolesnika sa zlouporabom lijekova ili ovisnošću u anamnezi, liječenje se smije provoditi samo u kraćim razdobljima i pod strogim nadzorom liječnika.

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

Predoziranje s paracetamolom može u nekih bolesnika uzrokovati hepatotoksičnost.

Simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju tijekom prestanka primjene opijata, mogu se pojaviti čak i pri terapijskim dozama kao i kod kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi ustezanja mogu se izbjegnuti postupnim smanjivanjem doze lijeka prilikom prekidanja 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 laganih stupnjeva anestezije se mora izbjegavati dok ne budu dostupne dodatne informacije.

Metabolizam tramadola putem CYP2D6

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

<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 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.

Pomoćna tvar

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

Ovi lijekovi 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 sa:

- Neselektivnim MAO inhibitorima

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

- Selektivnim MAO-A inhibitorima

Ekstrapolacija podataka o neselektivnim MAO inhibitorima. Rizik pojave serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtavica, konfuzija, čak i koma.

- Selektivnim MAO-B inhibitorima

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

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

Ne preporučuje se istodobna primjena 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 smanjene djelotvornosti i kraćeg vremena djelovanja uslijed smanjene koncentracije tramadola u plazmi.

- Opioidni agonisti/antagonisti (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)

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

Istodobna primjena koja se treba razmotriti:

- Lijekovi koji snižuju prag za pojavu konvulzija poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola, antidepresiva koji inhibiraju ponovnu pohranu 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), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin može prouzročiti serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).
- S drugim opioidnim lijekovima (uključujući lijekove protiv kašlja i supstitucijsku terapiju u odvikavanju), benzodiazepinima i barbituratima jer istodobna primjena povećava rizik od depresije disanja koja može biti smrtonosna u slučajevima predoziranja.
- S drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su drugi opioidni lijekovi (lijekovi protiv kašlja i supstitucijska terapija u odvikavanju), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedirajući antidepresivi i antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi središnjeg djelovanja, talidomid i baklofen jer ovi lijekovi mogu povećati središnju depresiju. Stoga ovakav utjecaj na budnost i pažnju može upravljanje vozilima i upotrebu strojeva učiniti opasnim.
- 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.).
- Kod 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 ispitan.
- U ograničenom broju ispitivanja ondansetron (5-HT₃ antagonist, djeluje protiv mučnine) primijenjen prije ili poslije operacije povećao je potrebu bolesnika s postoperativnom boli za tramadolom.

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 fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu in utero nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Ukoliko je to klinički potrebno, paracetamol se može primjenjivati 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 trudnoće nije kontraindicirana primjena lijekova koji sadrže isključivo paracetamol.

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 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 primjeni samo jedna doza tramadola.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja 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 tramadol/paracetamol 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

* postmarketinško praćenje

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

Tramadol:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Rijetko	anafilaksija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	promjene apetita
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno depresija), promjene u aktivnosti (obično smanjena, povremeno pojačana), promjene u spoznajnim i osjetilnim sposobnostima (npr. poteškoće pri donošenju odluka, poremećaji percepcije) Navedene nuspojave individualno variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja).
	Rijetko	motorička slabost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Nepoznato	serotoninski sindrom
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	posturalna hipotenzija, kolaps
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	Rijetko	depresija disanja, alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr.

		dispneja, bronhospazam, teško disanje)
	Nepoznato	štucavica
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	angioneurotski edem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Rijetko	Promjena djelovanja varfarina (uključujući produljenje protrombinskog vremena)
	Vrlo rijetko	simptomi ustezanja, koji se javljaju vrlo rijetko ako je uporaba tramadolklorida nenadano prekinuta: napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi
	Nepoznato	simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata, i to: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sustava

Paracetamol:

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

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 nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

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

Simptomi predoziranja tramadolom

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

Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje 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 glutaciona 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; napadi se mogu kontrolirati primjenom diazepama,
- tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Stoga, samo hemodijaliza ili hemofiltracija nisu pogodni načini liječenja akutnog trovanja fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol.

Hitno liječenje je nužno u slučaju predoziranja paracetamolom. Usprkos nedostatku ranih značajnih simptoma, bolesnike se mora odmah uputiti u bolnicu 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 razvoja oštećenja jetre (preko nomograma predoziranja paracetamolom). Oralna primjena metionina ili intravenska primjena N-acetilcisteina može biti potrebna jer oni mogu imati povoljan učinak do najmanje 48 sati nakon predoziranja.

Intravenska primjena N-acetilcisteina je najučinkovitija unutar 8 sati nakon predoziranja. No, treba ga primijeniti i nakon 8 sati od predoziranja i provesti liječenje u potpunosti. N-acetilcistein se mora primijeniti odmah u slučaju sumnje na teško predoziranje. Opće potporne mjere za održavanje normalnih funkcija organizma moraju biti dostupne.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima, ATK oznaka: N02AJ13

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je neselektivni agonist μ , δ i κ opioidnih 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, nema promjene u pokretljivosti probavnog trakta. Učinak na kardiovaskularni sustav je općenito slab. Smatra se da je jačina djelovanja tramadola 1/10 do 1/6 jačine djelovanja morfija.

Točan mehanizam analgetskog djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferno djelovanje.

Fiksna kombinacija tramadol/paracetamol pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja na ljestvici boli Svjetske zdravstvene organizacije i u skladu s tim ga liječnici trebaju primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

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

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

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Nakon primjene jednokratne oralne doze tramadol/paracetamola (37,5/325 mg) tablete, vršna koncentracija u plazmi od 64,6/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 μ g/ml (paracetamol) postiže se nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Srednji poluvijek eliminacije je 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponavljane oralne primjene kombinacije tramadol/paracetamol, nisu bile zabilježene klinički značajne promjene u kinetičkim parametrima svake od djelatnih tvari u usporedbi s parametrima djelatnih tvari primjenjivanih pojedinačno.

Apsorpcija

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

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

Istodobna oralna primjena kombinacije tramadol/paracetamol 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 ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). Na bjelančevine plazme se veže oko 20%.

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

Biotransformacija

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

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (kataliziran s enzimom CYP2D6) na metabolit M1, a N-demetilacijom (kataliziran s CYP3A) na metabolit M2.

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. Poluvijek eliminacije iz plazme za M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jače je potentan od izvornog lijeka. Koncentracije M1 u plazmi su višestruko niže od tramadola pa se njegov doprinos kliničkom učinku čini malo vjerojatnim čak i kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna jetrena puta: konjugacija s glukuronskom (glukuronidacija) i sulfatnom (sulfatacija) kiselinom. Ovaj drugi put može biti brzo zasićen kod doza 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 tog metabolita je povećana.

Eliminacija

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

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

U bolesnika s insuficijencijom bubrega, poluvijek eliminacije obje tvari je produljen.

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3. Neeklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih 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, grafitirani

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.

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: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. veljače 2022.