

## 1. IME ZDRAVILA

Zaldiar Retard 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola.

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 0,09 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Dvoplastne bikonveksne ovalne filmsko obložene tablete, ki vsebujejo plast s takojšnjim sproščanjem (svetlo rožnata) in plast s podaljšanim sproščanjem (bela do umazano bela).

Na eni strani tablet je na površini svetlo rožnate plasti vtisnjen napis »DDS 082«.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zaldiar Retard je indicirano za simptomatsko zdravljenje srednje močne do močne bolečine pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

Zdravilo Zaldiar Retard se sme uporabljati le pri bolnikih s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

*Odmerjanje*

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več)

Zdravilo Zaldiar Retard naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola.

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in bolnikov odziv.

Kot začetni odmerek se priporoča 1 ali 2 tableti zdravila Zaldiar Retard (kar ustreza 75 mg ali 150 mg tramadolijevega klorida in 650 mg ali 1300 mg paracetamola). Po potrebi bolnik lahko vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot štiri tablete na dan (kar ustreza 300 mg tramadola in 2600 mg paracetamola) na dan.

Interval med posameznimi odmerki naj ne bo krajši od 12 ur.

Zdravilo Zaldiar Retard se nikakor ne sme jemati dlje, kot je nujno (glejte poglavje 4.4). Če je zaradi značaja in resnosti bolezni potrebna večkratna uporaba zdravila ali dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Zaldiar Retard, je treba bolnika pozorno in redno spremljati (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da bi ugotovili, ali je treba zdravljenje nadaljevati.

#### Otroci (mlajši od 12 let)

Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovita in varna uporaba zdravila Zaldiar Retard ni bila dokazana, zato uporaba pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

#### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih (do 75 let) brez kliničnih znakov jetrne ali ledvične insuficience se lahko uporabljajo običajni odmerki. Pri starejših bolnikih (starejših od 75 let) je izločanje lahko podaljšano. Zato naj se, če je potrebno, podaljša interval odmerjanja glede na bolnikove zahteve. V tej skupini bolnikov je treba odmerjanje nadzorovati.

#### Ledvična insuficienca

Zaradi vsebnosti tramadola uporaba zdravila Zaldiar Retard ni priporočljiva pri bolnikih s hudo (očistek kreatinina < 10 ml/min) ali zmerno ledvično insuficienco (očistek kreatinina od 10 do 30 ml/min), če pa pri zmerni ledvični insuficienci morebitne koristi odtehtajo tveganje, je treba previdno pretehtati možnost podaljšanja intervala odmerjanja. Te bolnike je priporočljivo pozorno spremljati.

Ker se tramadol s hemodializo ali hemofiltracijo izloča zelo počasi, zdravila običajno ni treba dajati po dializi, da bi s tem vzdrževali analgezijo.

#### Jetrna insuficienca

Uporabe zdravila Zaldiar Retard pri bolnikih z jetrno insuficienco niso raziskovali. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Zaldiar Retard kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro uporaba zdravila Zaldiar Retard ni priporočljiva, v primerih zmerne jetrne okvare, kadar morebitna korist odtehta tveganje, pa je treba skrbno razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja. Te bolnike je treba skrbno spremljati, da se oceni, ali je primerno nadaljevati zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

#### *Način uporabe*

Peroralna uporaba.

Tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino tekočine. Tablet se ne sme zdrobiti ali žvečiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na tramadol, paracetamol ali katerokoli pomožno snov zdravila (glejte poglavje 6.1),
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opiodi ali psihotropnimi zdravili,
- zdravila Zaldiar Retard ne smejo jemati bolniki, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma (glejte poglavje 4.5),
- huda jetrna okvara,
- nezdravljena epilepsija (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Opozorila:*

- Največji odmerek pri odraslih naj ne preseže 4 tablet zdravila Zaldiar Retard. Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega

odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid.

- Pri zmerni do hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina < 10 ml/min) uporaba zdravila Zaldiar Retard ni priporočljiva.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je uporaba zdravila Zaldiar Retard kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro uporaba zdravila Zaldiar Retard ni priporočljiva. Kadar pri zmerni jetrni okvari morebitna korist odtehta tveganje, je treba skrbno pretehtati možnost podaljšanja intervala odmerjanja. Te bolnike je treba skrbno spremljati, da se oceni, ali je primerno nadaljevati zdravljenje. Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z alkoholno boleznijo jeter brez ciroze.
- Pri hudi respiratorni insuficienci uporaba zdravila Zaldiar Retard ni priporočljiva.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, predvsem selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, centralno delujoče analgetike ali lokalne anestetike, so poročali o epileptičnih napadih. Bolniki, ki se zdravijo zaradi epilepsije, ali tisti, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo zdraviti z zdravilom Zaldiar Retard le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerki tramadola presegajo priporočeno zgornjo mejo odmerjanja.
- Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Previdnostni ukrepi:*

Zdravilo Zaldiar Retard je treba uporabljati previdno pri bolnikih, odvisnih od opioidov, bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali dihalne funkcije ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Preveliki odmerki paracetamola lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo jetrno toksičnost.

Pri terapevtskih odmerkih lahko tramadol povzroči odtegnitvene simptome. Redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorabe (glejte poglavje 4.8).

Lahko se pojavijo odtegnitvene reakcije, podobne tistim, ki se pojavijo pri prekinitvi uporabe opiatov (glejte poglavje 4.8).

V eni izmed študij so poročali, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom povečala možnost spomina na dogodke med operacijo. Dokler ne bodo na voljo dodatne informacije, se je treba uporabiti tramadola ob negloboki anesteziji izogibati.

Zdravilo Zaldiar Retard vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Kontraindicirana je sočasna uporaba z naslednjimi zdravili:*

- neselektivni zaviralci MAO:  
tveganje serotoninskega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- selektivni zaviralci MAO:  
ekstrapolacija iz neselektivnih zaviralcev MAO;  
tveganje serotoninskega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- selectivni zaviralci MAO-B:  
simptomi vzbujenja osrednjega živčevja, ki spominjajo na serotoninski sindrom: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

Če je bil bolnik pred kratkim zdravljen z zaviralci MAO, je pred začetkom zdravljenja s tramadolom treba počakati dva tedna.

*Odsvetuje se sočasna uporaba z naslednjimi zdravili:*

- Alkohol:  
alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov.  
Zaradi vpliva na budnost sta vožnja ali uporaba strojev lahko nevarna.  
Pitju alkoholnih pijač in zaužitju zdravil, ki vsebujejo alkohol se je treba izogibati;
- karbamazepin in drugi encimski induktorji:  
zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola lahko povzročijo tveganje zmanjšane učinkovitosti in krajšega trajanja delovanja;
- opioidni agonisti-antagonisti (buprenorfin, nalbufin, pentazocin):  
zaradi kompetitivne vezave antagonista na receptorje zmanjšajo analgetični učinek in pojavi se tveganje odtegnitvenega sindroma.

*Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati:*

- V posameznih primerih so poročali o serotoninem sindromu, ki je bil časovno soodvisen s terapevtsko uporabo tramadola v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in triptani. Znaki serotoninkega sindroma so lahko zmedenost, vznemirjenost, zvišana telesna temperatura, potenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus in driska.
- Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati.
- Povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je lahko smrtno nevarna pri prevelikem odmerjanju.
- Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepressivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralno delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen.
- Ta zdravila lahko povzročijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi vpliva na budnost sta vožnja ali uporaba strojev lahko nevarna.
- Pri sočasni uporabi zdravila Zalदार Retard in varfarinu podobnih snovi je treba zaradi obstoječih poročil o povišanih vrednostih INR periodično preverjati protrombinski čas.
- Ostala zdravila, ki zavirajo encim CYP3A4, kot sta ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacija), verjetno pa tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinična pomembnost takšne interakcije ni raziskana.
- Zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, kot so bupropion, antidepressivi iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina, triciklični antidepressivi in nevroleptiki. Ob sočasni uporabi tramadola lahko povečajo tveganje za pojav konvulzij. Hitrost absorpcije paracetamola se lahko poveča z uporabo metoklopramida ali domperidona, zmanjša pa jo lahko uporaba holestiramina.
- V omejenem številu raziskav se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, antagonista 5-HT<sub>3</sub>, pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

*Nosečnost:*

Zdravilo Zalदार Retard je fiksna kombinacija zdravilnih učinkovin, ki vključuje tramadol, zato se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

- Podatki o paracetamolu:  
epidemiološke študije pri nosečnicah niso pokazale nobenih škodljivih učinkov paracetamola, če se je uporabljal v priporočenih odmerkih.
- Podatki o tramadolu:

o varnosti uporabe tramadola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov, zato se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Uporaba tramadola pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe v hitrosti dihanja, ki običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku po rojstvu povzroči odtegnitvene simptome kot posledico privajenosti na zdravilo.

#### *Dojenje:*

Zdravilo Zaldiar Retard je fiksna kombinacija zdravilnih učinkovin, ki vključuje tramadol, zato se ga med dojenjem ne sme uporabljati.

- Podatki o paracetamolu:  
paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Glede na objavljene podatke zdravila, ki vsebujejo paracetamol kot edino zdravilno učinkovino, med dojenjem niso kontraindicirana.
- Podatki o tramadolu:  
tramadol in njegovi presnovki se v majhnih količinah nahajajo v materinem mleku. Dojenček bi lahko zaužil 0,1 % odmerka, ki ga je prejela mati. Tramadol se med dojenjem ne sme jemati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali vrtoglavico, ki ju lahko še dodatno okrepi pitje alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omotičen, ne sme voziti ali upravljati strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih s kombinacijo paracetamola in tramadola poročali najpogosteje, so bili navzea, omotica in zaspanost, ki so jih opazili pri več kot 10 % bolnikov.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ )

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### *Psihiatrične motnje*

- Pogosti: zmedenost, spremembe razpoloženja (tesnoba, živčnost, euforia), motnje spanja
- Občasni: depresija, halucinacije, nočne more, amnezija
- Redki: odvisnost od zdravila

#### Postmarketinško spremljanje

- Zelo redki: zloraba

#### *Bolezni živčevja*

- Zelo pogosti: vrtoglavica, zaspanost
- Pogosti: glavobol, tresenje
- Občasni: nehotne kontrakcije mišic, parestezija, tinitus
- Redki: ataksija, konvulzije

#### *Očesne bolezni*

- Redki: zamegljen vid

#### *Srčne bolezni*

- Občasni: palpitanje, tahikardija, aritmija

#### *Žilne bolezni*

- Občasni: hipertenzija

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

- Občasni: dispneja

#### *Bolezni prebavil*

- Zelo pogosti: navzea
- Pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca
- Občasni: disfagija, melena

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

- Občasni: povečanje vrednosti jetrnih transaminaz

#### *Bolezni kože in podkožja*

- Pogosti: potenje, srbečica
- Občasni: kožne reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija)

#### *Bolezni sečil*

- Občasni: albuminurija, motnje odvajanja urina (dizurija in retencija urina)

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

- Občasni: drhtenje, vročinski oblivi, bolečina v prsnem košu

Med kliničnimi preskušaji niso zasledili naslednjih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, vendar možnosti njihovega pojava ni mogoče izključiti:

#### **Tramadol**

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Postmarketinško spremljanje tramadola je pokazalo redke primere sprememb učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri: alergijske reakcije z dihalnimi simptomi (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angionevrotični edem) in anafilaksa;
- Redki primeri: spremembe teka, motorična šibkost in depresija dihanja.
- Po jemanju tramadola se lahko pojavijo neželeni psihični učinki, ki se razlikujejo po intenzivnosti in značaju (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Taki neželeni učinki zajemajo spremembe razpoloženja (običajno vznemirjenost, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost zmanjšana, občasno pa povečana) ter spremembe v kognitivni in senzorični sposobnosti (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Poročali so o poslabšanju astme, vendar vzročne povezave niso ugotovili.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobni tistim, ki se pojavijo pri prekinitvi uporabe opiatov: agitacija, tesnoba, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadolijevega klorida se lahko zelo redko pojavijo drugi simptomi, ki vključujejo: napade panike, hudo tesnobo, halucinacije, parestezijo, tinitus in neobičajne simptome osrednjega živčevja.

#### **Paracetamol**

- Neželeni učinki paracetamola so redki, vendar se lahko pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo poročila o krvnih diskrazijah, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso bili nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.
- Obstaja več poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinom podobnimi snovmi. V drugih raziskavah se protrombinski čas ni spremenil.

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Zaldiar Retard je fiksna kombinacija zdravilnih učinkovin. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma z obema zdravilnima učinkovinama.

### *Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola*

Na splošno lahko pri zastrupitvah s tramadolom pričakujemo simptome, podobne tistim, ki nastanejo pri zastrupitvah z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Med te simptome spadajo predvsem mioza, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije, depresija do zastoja dihanja.

### *Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola*

Preveliko odmerjanje je še posebno skrb vzbujajoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah kažejo kot bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrni odpovedi sledijo encefalopatija, koma in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo lahko nastopi tudi, če ni hude jetrne poškodbe. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5–10 g ali več paracetamola, lahko pride do poškodbe jeter. Menijo, da se odvečne količine toksičnega presnovka (ki se sicer v zadostni meri presnavlja z vezavo na glutation, kadar bolnik zaužije normalne odmerke paracetamola), ireverzibilno vežejo na jetrno tkivo.

### Nujno zdravljenje:

- Bolnika je treba takoj premestiti v specializirano enoto.
- Vzdrževati je treba dihalno in cirkulacijsko funkcijo.
- Pri prevelikem odmerjanju je treba pred začetkom zdravljenja čim prej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili koncentracijo paracetamola in tramadola v plazmi ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste je treba opraviti na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponoviti na vsakih 24 ur. Običajno se ugotovijo povečane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Z draženjem ali izpiranjem želodca je treba izzvati bruhanje in tako izprazniti želodec (kadar je bolnik pri zavesti).
- Začeti je treba s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema. Za preprečevanje respiratorne depresije je treba uporabiti nalokson. Epileptične napade lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s hemodializo oziroma hemofiltracijo le minimalno izloča iz seruma, zato zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Zaldiar Retard samo s hemodializo oziroma hemofiltracijo ni primerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju pomembnih zgodnjih simptomov je treba bolnika nujno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled, poleg tega pa je treba vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je zaužil okoli 7,5 g paracetamola ali več v zadnjih 4 urah, ali otroku, ki je zaužil  $\geq 150$  mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, izprati želodec. Koncentracijo paracetamola v krvi je treba izmeriti pozneje kot 4 ure po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za nastanek poškodbe jeter (z nomogramom za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Lahko je potrebno peroralno dajanje metionina ali intravensko dajanje N-acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po zaužitem prevelikem odmerku. Intravensko dajanje N-acetilcisteina (NAC) je najučinkovitejše, če z zdravljenjem začnemo v prvih 8 urah po zaužitem prevelikem odmerku. Vendar pa je NAC treba uporabiti, tudi če je že preteklo prvih 8 ur po prevelikem odmerjanju, z uporabo pa je treba nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Pri sumu na močno preveliko odmerjanje, je treba takoj začeti zdravljenje z NAC. Na voljo mora biti splošno podporno zdravljenje.

Ne glede na količino paracetamola, ki naj bi jo bolnik zaužil, je treba čim prej uporabiti protistrup za paracetamol, NAC, in sicer peroralno ali intravensko, če je le mogoče v 8 urah po prevelikem odmerjanju.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: tramadol, kombinacije, oznaka ATC: N02A X 52.

### *Analgetiki*

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Je čisti neselektivni agonist  $\mu$ -,  $\delta$ - in  $\kappa$ -opioidnih receptorjev z večjo afiniteto za  $\mu$ -receptorje. Drugi mehanizmi, ki prispevajo k analgetičnemu učinku, so zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina tramadol v širokem razponu analgetičnih odmerkov ne deluje zaviralno na dihanje. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na srce in ožilje so običajno blagi. Menijo, da je učinkovitost tramadola od ene desetine do ene šestine učinkovitosti morfina.

Natančen mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola je neznan in lahko vključuje centralne in periferne učinke.

Zdravilo Zaldiar Retard je uvrščeno na II. stopnjo analgetične lestvice SZO, zato ga mora zdravnik temu primerno uporabljati.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija:*

Po peroralni uporabi se tramadol skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost enkratnega 100-miligramskega odmerka je približno 75-odstotna. Po večkratnem odmerjanju se biološka uporabnost poveča na približno 90 %. Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka zdravila Zaldiar Retard na tešče, je največja koncentracija tramadola v plazmi ( $296 \pm 61$  ng/ml) dosežena po 5 urah, povprečni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2z}$ ) pa je 6,8 ure.

Po peroralni uporabi zdravila Zaldiar Retard se paracetamol skoraj povsem absorbira. Po zaužitju enkratnega peroralnega odmerka zdravila Zaldiar Retard na tešče je največja koncentracija paracetamola v plazmi ( $8,9 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml) dosežena v 1 uri, povprečni razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2z}$ ) pa je 6,1 ure.

Peroralna uporaba zdravila Zaldiar Retard skupaj s hrano nima pomembnega učinka na največjo koncentracijo v plazmi ali stopnjo absorpcije tramadola ali paracetamola. Zdravilo Zaldiar Retard se lahko jemlje neodvisno od obrokov.

### *Porazdelitev:*

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Vezava na beljakovine v plazmi je približno 20-odstotna.

Zdi se, da se paracetamol v veliki meri porazdeli po večini telesnih tkiv, razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Razmeroma majhen delež (~20 %) paracetamola se veže na beljakovine v plazmi.

### *Presnova:*

Tramadol se po peroralnem jemanju obsežno presnavlja. Približno 30 % odmerka se v urinu izloči v nespremenjeni obliki, medtem ko se 60 % odmerka izloči v obliki presnovkov.

Tramadol se z O-demetilacijo (ki jo katalizira encimski sistem CYP2D6) presnavlja v presnovek M1 in z N-demetilacijo (ki jo katalizira encim CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja prek N-demetilacije in s konjugacijo z glukuronsko kislino. Razpolovni čas izločanja M1 iz plazme je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti in je še močnejši kot tramadol. Koncentracije M1 v plazmi so nekajkrat manjše od koncentracij tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih verjetno ne spreminja.

Paracetamol se presnavlja predvsem prek dveh glavnih jetrnih presnovnih poti: glukuronizacije in sulfatacije. Slednja je lahko hitro zasičena pri odmerkih, ki presegajo terapevtske odmerke. Majhen delež (manj kot 4 %)



se presnavlja s citokromom P450 v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe prek reducirane oblike glutationa hitro detoksificira in po konjugaciji s cisteinom in merkapturno kislino izloči z urinom. Vseeno pa je pri obsežnem prevelikem odmerjanju količina tega presnovka povečana.

#### *Izločanje:*

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Po enkratnem odmerku zdravila Zaldiar Retard je razpolovni čas paracetamola pri odraslih približno 6 ur. Razpolovni čas paracetamola je krajši pri otrocih in rahlo daljši pri novorojenčkih ter bolnikih s cirozo. Paracetamol se izloča predvsem z od odmerka odvisno tvorbo glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov. Manj kot 9 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Pri ledvični insuficienci je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

S fiksno kombinacijo (tramadola in paracetamola) niso opravili predkliničnih raziskav za oceno kancerogene ali mutagene učinka te kombinacije ali njenih učinkov na plodnost.

Pri mladičih podgan, ki so peroralno prejemale kombinacijo tramadola in paracetamola, niso opazili teratogenih učinkov, povezanih z zdravilom.

Kombinacija tramadola in paracetamola se je pri podganah izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri odmerku, toksičnem za mater (50 mg/kg tramadola in 434 mg/kg paracetamola), tj. pri odmerku, ki je 8,3-krat večji od največjega terapevtskega odmerka za človeka. Pri tem odmerku niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude toksične učinke na mater (10/25 mg/kg tramadola in 87/217 mg/kg paracetamola), niso povzročili toksičnih učinkov za zarodek ali plod.

Rezultati standardnih testov mutagenosti niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Rezultati testov kancerogenosti za tramadol niso pokazali potencialnega tveganja za človeka.

Raziskave s tramadolom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, ki so bili povezani s toksičnostjo za mater. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. Tramadol prehaja skozi placento. Po peroralnem jemanju tramadola v odmerkih do 50 mg/kg pri samcih podgan in 75 mg/kg pri samicah podgan niso opazili učinkov na plodnost.

Obsežne raziskave niso pokazale pomembnejšega genotoksičnega tveganja pri jemanju paracetamola v terapevtskih (netoksičnih) odmerkih.

Dolgoročne raziskave na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri odmerkih paracetamola, ki niso bili toksični za jetra.

Raziskave na živalih in obsežne izkušnje pri ljudeh niso pokazale reproduktivne toksičnosti.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

koloidni brezvodni silicijev dioksid

natrijev stearilfumarat

sončno rumeno FCF (E 110)

hidroksipropil diškrobni fosfat (E 1442)  
kopovidon  
predgelirani koruzni škrob  
hipromeloza tipa 2208

Filmska obloga:  
polidekstroza  
hipromeloza  
smukec  
maltodekstrin  
srednjeveržni trigliceridi

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE (Aclar<sup>®</sup>) z aluminijevo folijo (ki vsebujejo po 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ali 100 tablet s podaljšanim sproščanjem).

Plastenke iz HDPE z zamaški iz PP, ki vsebujejo 60 ali 180 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Paladin Labs Europe Limited  
Unit 5, The Seapoint Building  
44/45 Clontarf Road  
Dublin 3  
Irska

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1538/13

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

29. 03. 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**  
18.01.2013