

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zaldiar 37,5 mg/325 mg šumeče tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena šumeča tableta vsebuje 37,5 mg tramadolijevega klorida in 325 mg paracetamola.

Pomožne snovi: ena šumeča tableta vsebuje 7,8 mmol (ali 179,3 mg) natrija (v obliki mononatrijevega citrata, natrijevega hidrogenkarbonata in natrijevega saharinata).

Ena šumeča tableta vsebuje 0,4 mg barvila sončno rumeno (E 110). Ena šumeča tableta vsebuje do 0,00085 mg sulfitov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

šumeča tableta

Belkasta, do rahlo rožnato obarvana z nekaj barvnimi pikami, okrogle oblike, ploščata s poševnimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zaldiar je namenjeno za simptomatsko zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

Zdravilo Zaldiar naj se uporablja le za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadolijevega klorida in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Zaldiar naj se uporablja le za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadolijevega klorida in paracetamola.

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečin in občutljivosti posameznega bolnika. Praviloma je treba izbrati najmanjši učinkoviti odmerek za analgezijo. Celokupnega dnevnega odmerka 8 tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) se ne sme preseči. Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od šestih ur.

Odrasli in mladostniki (12 let in starejši)

Priporoča se začetni odmerek dveh šumečih tablet zdravila Zaldiar (enakovredno 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola). Dodatne odmerke se lahko vzame po potrebi, vendar količina ne sme preseči 8 šumečih tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) na dan.

Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od šestih ur.

Zdravila Zaldiar se pod nobenimi pogoji ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte tudi poglavje 4.4). Če se zdravljenje z zdravilom Zaldiar ponavlja ali če ga zaradi narave in resnosti bolezni izvajamo dolgo časa, je potrebno pozorno in redno spremljanje (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da bi ugotovili, ali je potrebno zdravljenje nadaljevati.

Pediatrična populacija

Učinkovita in varna uporaba zdravila Zaldiar ni bila dokazana pri otrocih, mlajših od 12 let. Zato se zdravljenje z zdravilom Zaldiar pri tej skupini ne priporoča.

Starejši ljudje

Bolnikom, starim do 75 let in brez klinično manifestne insuficience jeter ali ledvic, odmerka ponavadi ni treba prilagoditi. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je izločanje lahko podaljšano. Če je to potrebno, lahko odmerni interval podaljšamo, da zadostimo potrebam bolnika.

Insuficienca ledvic/dializa

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi prisotnosti paracetamola se zdravilo Zaldiar ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Šumeče tablete je potrebno raztopiti v kozarcu vode in popiti.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini, sončno rumeno ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili,
- zdravila Zaldiar ne smejo jemati bolniki, ki jemljejo zaviralce monoaminoooksidaze (MAO) ali pa je od prenehanja njihovega jemanja minilo manj kot dva tedna (glejte poglavje 4.5),
- huda jetrna okvara,
- epilepsija, ki kljub zdravljenju, ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

- Maksimalni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, naj ne preseže 8 tablet zdravila Zaldiar. V izogib prevelikemu odmerjanju zaradi nepazljivosti je potrebno

- bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne uporabljajo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid.
- Pri hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina < 10 ml/min), se uporaba zdravila Zaldiar ne priporoča.
 - Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se zdravila Zaldiar ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri bolnikih s srednje hudo okvaro jeter je potrebno skrbno razmisliti o podaljšanju obdobja med dvema odmerkoma.
 - Pri hudi respiratorni insuficienci se uporaba zdravila Zaldiar ne priporoča.
 - Tramadolijev klorid ni primeren kot nadomestek pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, tramadolijev klorid ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
 - Pri bolnikih, zdravljenih s tramadolijevim kloridom, ki so dovzetni za epileptične napade ali pa jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek le-teh, predvsem selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, centralno delujoče analgetike ali lokalne anestetike, so poročali o konvulzijah. Zdravljene bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so dovzetni za epileptične napade, smemo zdraviti z zdravilom Zaldiar le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij pa poročajo tudi pri bolnikih, ki so dobili tramadolijev klorid v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerek tramadolijevega klorida preseže zgornjo priporočeno mejo.
 - Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov ni priporočljiva (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (glejte poglavje 4.5).

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA - central sleep apnea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov lahko poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih so prisotni znaki CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninskem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti na začetku zdravljenja in med večanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov. Odtegnitev serotoninergičnih zdravil običajno povzroči hitro izboljšanje.

Presnova z encimom CYP2D6

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih.

Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalenca v odstotkih</u>
Afriška/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi akutne ali kronične insuficience nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzejo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

Previdnostni ukrepi

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine:

Sočasna uporaba zdravila Zaldiar in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo Zaldiar predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je potrebno uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (HAGMA – *high anion gap metabolic acidosis*) je pri sočasnem jemanju paracetamola in flukloksacilina potrebna previdnost, še posebno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, sepso, podhranjenostjo in drugimi vzroki za pomanjkanje glutationa (npr. kronični alkoholizem) Previdnost je potrebna tudi pri uporabi največjih dnevni odmerkov paracetamola. Priporočljivo je natančno spremljanje, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove negovalce obveščate v zvezi s tem, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Tudi pri terapevtskih odmerkih se lahko razvije toleranca in fizična ter psihična odvisnost, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju. Redno je treba presoditi, ali je nadaljnje analgetično zdravljenje še potrebno (glejte 4.2). Pri bolnikih, odvisnih od opioidov in pri bolnikih z anamnezo zlorabe zdravil ali odvisnosti, je treba zdravljenje z zdravilom Zaldiar izvajati le

kratko obdobje in pod strogim zdravniškim nadzorom. Zdravilo Zaldiar je potrebno še posebej previdno uporabljati pri bolnikih s poškodbami glave, pri bolnikih nagnjenih h konvulzijam, z motnjami delovanja žolčnega trakta, v stanju šoka, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali dihalne funkcije in pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Paracetamol lahko pri prevelikem odmerjanju pri nekaterih bolnikih povzroči poškodbo jeter.

Tudi pri terapevtskih odmerkih in kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobni simptomom po odtegnitvi opiatov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju.. Le redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorab (glejte poglavje 4.8).

Ena od študij navaja, da je uporaba tramadolijevega klorida med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom spodbudila prebuditvev bolnika med operacijo. Dokler ne bo na voljo dodatnih informacij, se je treba uporabiti tramadolijevega klorida ob taki anesteziji izogibati.

Barvilo sončno rumeno (E110) lahko povzroči alergijske reakcije.

Aroma pomaranče v tem zdravilu vsebuje majhno količino sulfitov, ki redko lahko povzročijo resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

To zdravilo vsebuje 179,3 mg natrija na šumečo tableto, kar po SZO ustreza 9,0 % priporočenega največjega dnevnega vnosa za natrij.

Največji dnevni odmerek tega zdravila (8 šumečih tablet) po SZO ustreza 71,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano.

Zdravilo Zaldiar vsebuje velike količine natrija. To naj upoštevajo bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- neselektivnih zaviralcev MAO

Tveganje za pojav serotonininskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

- selektivnih zaviralcev MAO-A

Ekstrapolacija iz neselektivnih zaviralcev MAO

Tveganje za pojav serotonininskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

- selektivnih zaviralcev MAO-B

Vzbujenje osrednjega živčevja, ki spominja na serotonininski sindrom: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

V primeru, ko je bil bolnik pred kratkim zdravljen z zaviralci MAO, je pred začetkom zdravljenja s tramadolijevim kloridom potrebno počakati dva tedna.

Sočasna uporaba ni priporočljiva z:

- alkoholom

Alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov.

Zaradi vpliva, ki ga ima na budnost, sta lahko vožnja in upravljanje strojev nevarna.

Izogibati se je potrebno zaužitju alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

- karbamazepinom in ostalimi encimskimi induktorji

Tveganje za zmanjšanje učinka in krajše delovanje zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola.

- opioidnimi agonisti-antagonisti (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom)

Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivne antagonistične vezave na receptorje ter tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je potrebno upoštevati:

- Tramadol lahko izzove konvulzije in lahko poveča možnost, da konvulzije povzročijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za epileptične napade (npr. bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Sočasna terapevtska uporaba tramadolijevega klorida in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

- Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami). Povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je lahko usodna v primerih prevelikega odmerjanja.
- Druga zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralno delujoča antihipertenzivna zdravila, talidomid in baklofen. Te učinkovine lahko povečajo depresijo osrednjega živčevja. Zaradi vpliva, ki ga imajo na budnost, je lahko vožnja ali upravljanje strojev nevarno.
- Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine: Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je potrebno omejiti (glejte poglavje 4.4).
- Če je potrebno z medicinskega stališča in tudi zaradi obstoječih poročil o povišanih vrednostih INR, moramo v primeru sočasne uporabe zdravila Zaldiar in varfarinu podobnih snovi redno preverjati protrombinski čas.
- V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, 5-HT₃ antagonista, povečala potreba po tramadolijevem kloridu pri bolnikih s pooperativno bolečino.

- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je sočasno jemanje povezano s presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker je zdravilo Zaldiar fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadolijev klorid, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

- Podatki v zvezi s paracetamolom:

Študije na živalih niso zadostne za zaključke o reproduktivni toksičnosti. Številni podatki pri nosečnicah ne nakazujejo niti na malformacije, niti na toksičnost za plod/novorojenčke. Epidemiološke študije o nevrološkem razvoju otrok, ki so bili v maternici izpostavljeni paracetamolu, ne kažejo nekih dokončnih rezultatov.

- Podatki v zvezi s tramadolom:

Zadostnih dokazov o varni uporabi tramadolijevega klorida pri nosečnicah ni. Uporaba tramadolijevega klorida pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe pri hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko po porodu vodi do odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku, kot posledica privajenosti na zdravilo.

Dojenje

Ker je zdravilo Zaldiar fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadolijev klorid, se ga med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je potrebno z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Zaldiar prekiniti. Prekinitev dojenja v splošnem ni potrebna po enkratnem odmerku zdravila Zaldiar.

- Podatki v zvezi s paracetamolom:

Paracetamol se izloča v mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah.

- Podatki v zvezi s tramadolom:

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v materinem mleku. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

Plodnost

Nadzor v obdobju trženja ne nakazuje, da bi tramadol vplival na plodnost.

Študije na živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost. Nobena študija o plodnosti ni bila izvedena s kombinacijo tramadola in paracetamola.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tramadolijev klorid lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki jo lahko še dodatno okrepijo alkohol ali zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje. Če ima tramadol omenjen vpliv, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preskušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola/tramadolijevega klorida, so bili navzea, omotica in zaspanost, ki so se pojavili pri več kot 10 % bolnikov.

Pogostnost je opredeljena takole:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Srčne bolezni:

- Občasni: palpitanje, aritmija, tahikardija

Očesne bolezni:

- Redki: zamegljen vid, mioza, midriaza

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

- Občasni: tinitus

Bolezni prebavil:

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- Občasni: mrzlica, bolečina v prsih

Preiskave:

- Občasni: povečanje vrednosti transaminaz v krvi

Presnovne in prehranske motnje:

- Neznana: hipoglikemija

Bolezni živčevja:

- Zelo pogosti: zaspanost, omotica

- Pogosti: glavobol, tresenje
- Občasni: nehotene kontrakcije mišic, parestezija, amnezija
- Redki: konvulzije, ataksija, sinkopa, motnje govora

Psihiatrične motnje:

- Pogosti: stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, anksioznost, nervoznost, evforično razpoloženje, motnje spanja
- Občasni: depresija, halucinacije, nočne more
- Redki: delirij, odvisnost

Nadzor v obdobju trženja:

- Zelo redki: zloraba

Bolezni sečil:

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

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

- Občasni: dispneja

Bolezni kože in podkožja:

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

Žilne bolezni:

- Občasni: hipertenzija, vročinski oblivi

Čeprav med kliničnimi preskušanji niso zasledili v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadolijevega klorida ali paracetamola, možnosti njihovega pojava ne moremo izključiti:

Tramadolijev klorid

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps.
- Nadzor v obdobju trženja tramadolijevega klorida je redko pokazal spremembe učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): alergijske reakcije s simptomi v dihalnem sistemu (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): spremembe apetita, motna šibkost in depresija dihanja.
- Po jemanju tramadolijevega klorida se lahko pojavijo psihični neželeni učinki, ki se od posameznika do posameznika razlikujejo po intenzivnosti in naravi (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Tovrstni neželeni učinki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno evforično razpoloženje, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost upočasnjena, občasno pa je povečana) ter spremembe v sposobnosti zaznavanja in občutenja (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Bolezni živčevja: Neznana pogostnost: serotoniniski sindrom
- Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso bile ugotovljene.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvenega sindroma od zdravil, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Pri nenadnem prenehanju jemanja

tramadolijevega klorida se lahko zelo redko pojavijo: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi v osrednjem živčevju.

- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: neznana pogostnost: kolcanje.

Paracetamol

- Neželeni učinki paracetamola so redki, vendar se lahko pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo podatki o krvni diskraziji, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.
- Obstaja kar nekaj poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. Druge raziskave ne kažejo nobene spremembe protrombinskega časa.
- Poročali so o zelo redkih primerih hudih kožnih reakcij.
- Presnovne in prehranske motnje: Poročali so o primerih piroglutaminske acidoze (PGA) z neznanom pogostnostjo, kadar je bil paracetamol uporabljen samostojno ali v kombinaciji s flukloksaciklinom, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja in podaljšanim zdravljenjem (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Zaldiar je fiksna kombinacija učinkovin. V primeru prevelikega odmerjanja so lahko prisotni znaki in simptomi zastrupitve s tramadolijevim kloridom ali paracetamolom oziroma obeh omenjenih učinkovin.

Poročali so tudi o serotoninskem sindromu.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadolijevega klorida:

Na splošno lahko pričakujemo pri zastrupitvi s tramadolijevim kloridom simptome, ki so podobni zastrupitvam z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Omenjeni simptomi vključujejo predvsem: miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in depresijo dihanja do zastoja dihanja.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola:

Preveliko odmerjanje je še posebej skrb vzbujajoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah pojavijo v obliki bledice, navzee, bruhanja, anoreksije in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju.

Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolna acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrni odpovedi sledi encefalopatija, koma in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno

tubularno nekrozo se lahko razvije tudi brez predhodne hude okvare jeter. Znani so tudi primeri srčnih aritmij in akutnega vnetja trebušne slinavke.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5–10 g ali več paracetamola, lahko pride do okvare jeter. Smatra se, da se povečana količina toksičnih presnovkov, (ki se sicer ustrezno presnavljajo preko glutationskega encimskega sistema, kadar bolnik zaužije terapevtski odmerek paracetamola) ireverzibilno veže na jetrno tkivo.

Urgentno zdravljenje:

- Takojšnja premestitev v specializirano enoto.
- Vzdrževanje dihalne in cirkulatorne funkcije.
- Pri prevelikem odmerjanju je potrebno pred začetkom zdravljenja čimprej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili plazemsko koncentracijo paracetamola in tramadola ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste opravite na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponovite vsakih 24 ur. Običajno opazamo povišane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Izpraznitev želodca s forsiranjem bruhanja (kadar je bolnik pri zavesti), povzročena z draženjem ali z izpiranjem želodca.
- Potrebno je začeti s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema; nalokson se uporablja za preprečevanje depresije dihanja; napade s krči lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadolijev klorid se s pomočjo hemodialize oziroma hemofiltracije minimalno izloča iz seruma, zato je zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Zaldiar s hemodializo oziroma hemofiltracijo neprimerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju pomembnih zgodnjih simptomov, je potrebno bolnika urgentno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled, poleg tega je vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je zaužil okoli 7,5 g paracetamola ali več v zadnjih 4 urah, ali otroku, ki je zaužil ≥ 150 mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, treba opraviti izpiranje želodca. Koncentracije paracetamola v krvi je potrebno izmeriti pozneje kot 4 ure po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za razvoj okvare jeter (s pomočjo nomograma za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Morda bo potrebno peroralno dajanje metionina ali intravensko dajanje N-acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Intravenska aplikacija NAC je najbolj učinkovita, če z zdravljenjem začnemo v prvih 8 urah po zaužitem prevelikem odmerku. Vseeno pa je NAC potrebno uporabiti tudi, če je že preteklo prvih 8 ur po prevelikem odmerjanju in z uporabo nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Kadar sumimo na obsežno preveliko odmerjanje je takoj potrebno začeti zdravljenje z NAC. Na voljo mora biti splošno podporno zdravljenje.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki; tramadol in paracetamol
oznaka ATC: N02AJ13

ANALGETIKI

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Tramadol je čisti neselektivni agonist μ -, δ - in κ -opioidnih receptorjev z večjo afiniteto za μ receptorje. Ostali mehanizmi, ki pripomorejo k analgetičnemu učinku, so zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in zvečanje sproščanja serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tramadol tudi v različnih večjih analgetičnih odmerkih ne zavira dihalnega centra. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na kardiovaskularni sistem so običajno zanemarljivi. Učinkovitost tramadola je eno desetino do eno šestino učinkovitosti morfina.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadolijev klorid se uporablja v obliki racemata in zato [-] in [+] obliki tramadola in njegovega presnovka M1 zasledimo v krvi. Čeprav je absorpcija tramadola po aplikaciji hitra, je vseeno počasnejša kot absorpcija paracetamola (tramadol ima tudi daljši razpolovni čas).

Po enkratnem zaužitju šumečih tablet tramadolijevega klorida/paracetamola (37,5 mg/325 mg), znaša najvišja plazemska koncentracija 94,1 ng/ml za racemat tramadola in 4,0 μ g/ml za paracetamol in je dosežena po 1,1 ure za racemat tramadola in po 0,5 ure za paracetamol. Povprečni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je pri racematu tramadola 5,7 h, pri paracetamolu pa 2,8 h.

V okviru farmakokinetičnih študij na zdravih prostovoljcih, po enkratni in tudi večkratni peroralni aplikaciji zdravila Zaldiar ni bilo opaziti nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov vsake posamezne učinkovine v primerjavi s parametri, izmerjenimi v primeru, ko sta bili učinkovini uporabljeni ločeno.

Absorpcija:

Racemat tramadola se po peroralni aplikaciji hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratni aplikaciji 100 mg odmerka je približno 75 %. Po večkratni aplikaciji se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po aplikaciji zdravila Zaldiar je peroralna absorpcija paracetamola hitra in skoraj popolna, poteka pa predvsem v tankem črevesju. Najvišje vrednosti plazemske koncentracije paracetamola so dosežene eno uro po aplikaciji in se ne spremenijo, če se sočasno uporablja tudi tramadolijev klorid.

Peroralna aplikacija zdravila Zaldiar skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na najvišjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola, zato se lahko zdravilo Zaldiar jemlje ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev:

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Vezava na plazemske proteine je okoli 20 %.

Paracetamol se v veliki meri razporedi po vseh telesnih tkivih razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Relativno majhen del (~20 %) se ga veže na plazemske proteine.

Biotransformacija:

Tramadol se po peroralni aplikaciji obsežno presnavlja. Okoli 30 % odmerka se izloči v urin 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 preko N-demetilacije (ki jo katalizira encimski sistem CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja preko N-demetilacije in konjugacije z glukuronsko kislino. Plazemski razpolovni čas izločanja M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti, ki so še močnejše kot pri tramadolu. Vrednosti plazemske koncentracije M1 so nekajkrat nižje kot vrednosti tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih najverjetneje ne spreminja.

Paracetamol se presnavlja predvsem v jetrih preko dveh glavnih jetrnih presnovnih poti: glukuronizacije in sulfatacije. Slednja se lahko hitro nasiči pri odmerkih, ki presegajo terapevtsko priporočene odmerke. Manjši del (manj kot 4 %) se presnavlja s citokromom P 450 v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe hitro detoksificira preko reducirane oblike glutationa in izloči v urinu v konjugirani obliki s cisteinom in merkapturno kislino. Vseeno pa je v primeru obsežnega prevelikega odmerjanja količina tega presnovka povišana.

Izločanje:

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Razpolovni čas paracetamola znaša pri odraslih 2 do 3 ure. Razpolovni čas je krajši pri otrocih in rahlo daljši pri novorojenčkih in bolnikih s cirozo. Paracetamol se izloča predvsem s tvorbo odmerka odvisnih glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov. Manj kot 9 % paracetamola se v nespremenjeni obliki izloči v urin. Pri ledvični insuficienci je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Konvencionalne študije, ki uporabljajo trenutno sprejete standarde za oceno toksičnosti za razmnoževanje in razvoj, niso na voljo.

S fiksno kombinacijo (tramadolijev klorid in paracetamol) niso opravili predkliničnih študij za oceno karcinogenih ali mutagenih učinkov ali učinkov na plodnost.

V zarodu podgan, ki so peroralno prejemale kombinacijo tramadolijevega klorida in paracetamola niso opazili teratogenih učinkov, povezanih z zdravilom.

Kombinacija tramadolijevega klorida in paracetamola se je izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri podganah pri odmerku, toksičnem za mater (50/434 mg/kg tramadolijevega klorida/paracetamola), kar ustreza 8,3-kratnemu največjemu terapevtskemu odmerku za človeka. Pri takšnih odmerkih niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani teži ploda in povečani pogostnosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude maternalne toksične učinke (10/87 in 25/217 mg/kg tramadolijevega klorida/paracetamola), niso privedli do toksičnih učinkov za zarodek in plod.

Rezultati standardnih preskusov na mutagenost niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolijevim kloridom.

Rezultati preskusov na karcinogenost niso pokazali potencialnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolijevim kloridom.

Študije s tramadolijevim kloridom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, okostenelost in neonatalno umrljivost, povezano z maternalno toksičnostjo. Ni bilo učinkov na plodnost in razvoj mladiča. Tramadol prehaja skozi placento. Ni bilo učinkov na moško ali žensko plodnost.

V obsežnih preiskavah se niso pokazala pomembnejša genotoksična tveganja pri jemanju paracetamola v terapevtskih (t.j. netoksičnih) odmerkih.

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri ne-hepatotoksičnih odmerkih paracetamola.

Študije na živalih in obsežne izkušnje pri ljudeh zaenkrat niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni mononatrijev citrat
brezvodna citronska kislina
povidon K30
natrijev hidrogenkarbonat
makrogol 6000
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
aroma pomaranče (maltodekstrin (koruza), modificiran škrob (E1450), naravne in umetne arome, sulfiti)
kalijev acesulfamat
natrijev saharinat
sončno rumeno (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v aluminijevem dvojnem traku:

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Aluminijev dvojni trak: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varen dvojni trak s termično zaprto aluminijevo folijo; zunaj prevlečen s polietilen tereftalatom, znotraj pa s polietilenom.

Pakiranje vsebuje 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 in 100 šumečih tablet v dvojnem traku iz aluminija.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01692/012 – 022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 2. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 4. 10. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2023