

1. IME ZDRAVILA

Tramadol/paracetamol Teva 37,5 mg/325 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnato oranžna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »T 37.5« na eni strani in »A325« na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tramadol/paracetamol Teva tablete je indicirano za simptomatsko zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

Kombinacijo tramadol/paracetamol naj se uporablja samo za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadol/paracetamol (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kombinacija tramadol/paracetamol naj se uporablja samo za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadol/paracetamol.

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečine in občutljivosti posameznega bolnika. Na splošno je treba izbrati najmanjši učinkovit 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)

Priporočeni začetni odmerek kombinacije tramadol/paracetamol sta dve tableti. Dodatni odmerki se vzamejo po potrebi, vendar količina ne sme preseči 8 tablet (kar ustreza 300 mg tramadola in 2600 mg paracetamola) dnevno.

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

Kombinacije tramadol/paracetamol se pod nobenim pogojem ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte poglavje 4.4). Če je ponavljajoče se ali dolgotrajno zdravljenje s tramadolom in paracetamolom

potrebno kot posledica narave in stopnje bolezni, je treba bolnike pozorno in redno spremljati (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da bi ugotovili, ali je nadaljevanje zdravljenja nujno.

Pediatrična populacija

Učinkovita in varna uporaba kombinacije tramadol/paracetamol ni bila dokazana pri otrocih, mlajših od 12 let. Zato se zdravljenja s tem zdravilom pri tej skupini ne priporoča.

Starostniki

Pri bolnikih, mlajših od 75 let, brez kliničnih znakov okvarjenega delovanja jeter ali ledvic, odmerka običajno ni treba prilagoditi. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se čas izločanja lahko podaljša. Zato je treba presledek med posameznimi odmerki podaljšati glede na bolnikove potrebe.

Okvara ledvic/dializa

Pri bolnikih z okvaro ledvic je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba skrbno premisliti o podaljšanju presledka med posameznimi odmerki glede na bolnikove potrebe.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba skrbno premisliti o podaljšanju presledka med posameznimi odmerki glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi prisotnosti paracetamola, se kombinacije tramadol/paracetamol ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Cilji in prenehanje zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z tramadol/paracetamolom se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja s tramadolom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega obvladovanja bolečine, je treba upoštevati možnost pojava hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki, ki delujejo na osrednje živčevje, opioidi ali psihotropnimi zdravili;
- kombinacije tramadol/paracetamol ne smejo jemati bolniki, ki jemljejo zaviralce monoamino oksidaze ali 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 in mladostnikih, starejših od 12 let, ne sme preseči 8 tablet zdravila Tramadol/paracetamol Teva. Za preprečitev prevelikega odmerjanja zaradi nepazljivosti je treba 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.
- Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutationa (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.
- Pri hudi motnji delovanja ledvic (očistek kreatinina <10 ml/min) se uporabe kombinacije tramadol/paracetamol ne priporoča.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se kombinacije tramadol/paracetamol ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih, ki imajo necirotično alkoholno bolezen jeter. Pri bolnikih s srednje hudo motnjo delovanja jeter je treba skrbno razmisliti o podaljšanju obdobja med dvema odmerkoma.
- Pri hudi respiratorni insuficienci se uporabe kombinacije tramadol/paracetamol ne priporoča.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, tramadol ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- Pri bolnikih, zdravljenih s tramadolom, ki so dovzetni za nastanek krčev, ali bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki znižujejo prag za nastanek krčev, zlasti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, analgetike, ki delujejo na osrednje živčevje, ali lokalno anestezijo, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali tisti, ki so dovzetni za nastanek krčev, se smejo zdraviti s tramadolom in paracetamolom samo v nujnih primerih. Pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke tramadola, so poročali o konvulzijah. Tveganje se lahko poveča, če odmerki tramadola presežejo zgornjo mejo priporočenih odmerkov.
- Sočasne uporabe opioidnih agonistov-antagonistov (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).
- Motnje dihanja v spanju: Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja v spanju, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje

tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo 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 neželenih učinkov opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih. Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje apetita. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko tudi smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalenca v odstotkih</u>
<u>Afriška/etiopska</u>	29 %
<u>Afroameriška</u>	od 3,4 % do 6,5 %
<u>Azijska</u>	od 1,2 % do 2 %
<u>Kavkazijska</u>	od 3,6 % do 6,5 %
<u>Grška</u>	6,0 %
<u>Madžarska</u>	1.9 %
<u>Severnoevropska</u>	od 1 % do 2 %

- Pooperacijska uporaba pri otrocih: V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola otrokom 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 insuficiencie nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzeo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost):

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je tramadol/paracetamol, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje z opioidi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba tramadol/paracetamola lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. huda depresija, anksioznost in osebnostne motnje) v osebni anamnezi.

Pri bolnikih, odvisnih od opioidov, in bolnikih z anamnezo zlorabe drog ali odvisnosti naj bo zdravljenje le kratek čas in pod zdravniškim nadzorom.

Pred uvedbo zdravljenja z tramadol/paracetamolom in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika sezniniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja zdravil, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini), ki jih bolniki uporabljajo sočasno. Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Previdnostni ukrepi

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine: Sočasna uporaba tramadola/paracetamola 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 tramadol/paracetamol predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je potrebno uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove skrbnike obvestite, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Kombinacijo tramadol/paracetamol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, motnjam delovanja žolčnega sistema, bolnikih v šoku, motnjam zavesti iz neznanega vzroka, bolnikih z okvarami dihalnega centra ali motnjami delovanja dihal, ter bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Preveliko odmerjanje paracetamola je lahko pri nekaterih bolnikih toksično za jetra.

Tudi pri terapevtskih odmerkih in kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobni simptomom po odtegnitvi opiatov (glejte poglavje 4.8). Ko bolnik zdravljenja z zdravilom Tramadol/paracetamol Teva ne potrebuje več, je priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju. Redko so poročali o primerih odvisnosti ali zlorabe (glejte poglavje 4.8).

V eni od študij so navedli, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom spodbudila prebujitev bolnika med operacijo. Dokler ne bodo na voljo dodatne informacije, se uporaba tramadola ob blagi anesteziji odsvetuje.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcijSočasna uporaba z naslednjimi učinkovinami je kontraindicirana:

- neselektivni zaviralci MAO
Tveganje za pojav serotoninergičnega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.
- selektivni zaviralci MAO-A
Ekstrapolacija iz neselektivnih MAO zaviralcev.
Tveganje za pojav serotoninergičnega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.
- selektivni zaviralci MAO-B
Vzbujenje osrednjega živčnega sistema, ki spominja na serotoninergični sindrom: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.
Če se je bolnik pred kratkim zdravil z zaviralci MAO, je pred začetkom zdravljenja s tramadolom treba počakati dva tedna.

Sočasne uporabe z naslednjimi učinkovinami se ne priporoča:

- alkohol
Alkohol poveča sedativni učinek opioidnih analgetikov.
Zaradi vpliva na budnost sta vožnja in uporaba strojev lahko nevarni.
Izogibati se je potrebno uživanju alkoholnih pijač in jemanju zdravil, ki vsebujejo alkohol.
- karbamazepin in druga zdravila, ki inducirajo encime
Zaradi zmanjšane koncentracije tramadola v plazmi se lahko zmanjša in skrajša njegov učinek.
- agonisti in antagonisti opioidov (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)
Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivnega blokiranja receptorjev in tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

- Tramadol lahko izzove konvulzije in poveča možnost, da konvulzije povzročijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina (SSRI-selective serotonin reuptake inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotoninina-noradrenalina (SNRI-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za epileptične napade (npr. bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- Sočasna terapevtska uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotoninina (SSRI- selective serotonin reuptake inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotoninina-noradrenalina (SNRI- serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), 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 derivati opioidov (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami):

Povečano tveganje za pojav respiratorne depresije, ki je v primeru prevelikega odmerjanja lahko smrtna.

- Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so derivati opioidov (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), gabapentinoidi, drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, talidomid in baklofen.
Ta zdravila lahko povečajo depresijo osrednjega živčevja. Zaradi vpliva na budnost sta vožnja in uporaba strojev lahko nevarni.
- Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali njim sorodna zdravila:
Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali njim sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi dodatnega zavirajočega delovanja na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba tramadol/paracetamola z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.
- Če je potrebno z medicinskega stališča in tudi zaradi obstoječih poročil o povišanih vrednostih INR, moramo v primeru sočasne uporabe tramadola/paracetamola in varfarinu podobnih snovi, redno preverjati protrombinski čas.
- V omejenem številu študij se je pri preoperativnem ali postoperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, antagonist 5-HT₃, povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s postoperativno bolečino.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutamične acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker je zdravilo Tramadol/paracetamol Teva fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Podatki v zvezi s paracetamolom

Študije na živalih niso zadostne za zaključke o vplivu na sposobnost razmnoževanja.

Veliko število podatkov o uporabi pri nosečnicah ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate.

Podatki v zvezi s tramadolum

Ne obstajajo zadostni dokazi o varni uporabi tramadola pri nosečnicah. Uporaba tramadola pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko vodi pri novorojenčku do odtegnitvenih simptomov po porodu, ki so posledica navajenosti na zdravilo.

Dojenje

Ker je zdravilo Tramadol/paracetamol Teva fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se ga med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je potrebno dojenje med zdravljenjem s tramadolom/paracetamolom prekiniti. Prekinitev dojenja v splošnem ni potrebna po enkratnem odmerku tramadola/paracetamola.

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 materino mleko. 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 enkratnem 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

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki jo lahko še dodatno okrepijo alkohol ali zdravila, ki delujejo pomirjevalno na osrednje živčevje. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, če zdravilo tako vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamol/tramadol, pri več kot 10 % bolnikov, so bili navzea, omotica in zaspanost.

Seznam neželenih učinkov

V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki razvrščeni po resnosti, in sicer v padajočem vrstnem redu.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Zelo redki (< 1/10 000)	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje						hipoglikemija, presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja,	depresija, halucinacije, nočne more	delirij, odvisnost od zdravila		

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < $1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do < $1/100$)	Redki ($\geq 1/10000$ do < $1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10000$)	Neznana pogostnost
		anksioznost, živčnost, evforično razpoloženje, motnje spanja				
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost	glavobol, tremor	nehoteno krčenje mišic, parestezija, amnezija	ataksija, konvulzije, sinkopa, motnja govora		
Očesne bolezni				zamegljen vid, mioza, midriaza		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus			
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija, aritmija			
Žilne bolezni			hipertenzija, vročinski obliv			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega rostopa			dispneja			
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, zaprtost, suha usta, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca	disfagija, melena			
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, pruritus	kožne reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija)			
Bolezni sečil			albuminurija, motnje uriniranja (dizurija in retencija urina)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			mrazenje, bolečine v prsni koši			
Preiskave			povišanje ravni			

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do < 1/1000)	Zelo redki ($< 1/10\,000$)	Neznana pogostnost
			transaminaz			
Socialne okoliščine					zloraba	

Opis izbranih neželenih učinkov

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča se uporaba tramadol/paracetamola lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za odvisnost od zdravila se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmere in trajanje zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

Čeprav med kliničnimi preskušnji niso zasledili naslednjih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, možnosti njihovega pojava ni mogoče izključiti.

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps.
- S spremljanjem uporabe tramadola v obdobju trženja so redko ugotovili spremembe učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\,000$ do < 1/1000): alergijske reakcije s simptomi, povezanimi z dihalnim sistemom (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\,000$ do < 1/1000): motnje apetita, motorična šibkost in respiratorna depresija.
- Po jemanju tramadola se lahko pojavijo psihični neželeni učinki, ki se med posamezniki 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 zmanjšana, občasno pa je povečana) ter motnje v sposobnosti zaznavanja in občutenja (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso ugotovili.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvenega sindroma od zdravil, podobne tistim po odtegnitvi opiatov: nemirnost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in prebavne motnje. Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadolijevega klorida se lahko zelo redko pojavijo tudi: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi osrednjega živčevja.
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: neznana pogostnost: kolcanje.
- Serotoninski sindrom (neznana pogostnost).

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 več poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če se jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. Druge študije niso pokazale nobene spremembe protrombinskega časa.
- Poročali so tudi o zelo redkih primerih pojava resnih kožnih reakcij.
- Presnovne in prehranske motnje: Poročali so o primerih piroglutaminske acidoze (PGA) z neznano 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).

- Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

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 Tramadol/paracetamol Teva je fiksna kombinacija učinkovin. V primeru prevelikega odmerjanja so lahko prisotni simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma z obema učinkovinama.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola

Na splošno lahko pričakujemo pri zastrupitvi s tramadolom simptome, podobne kot pri zastrupitvi z drugimi analgetiki, ki delujejo na osrednje živčevje (opioidi). Ti vključujejo predvsem: miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in respiratorno depresijo do zastoja dihanja. Poročali so tudi o serotoninskem sindromu.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola

Preveliko odmerjanje je še posebej zaskrbljujoče 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 metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrna odpoved napreduje v encefalopatijo, komo in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno tubulno nekrozo se lahko razvije tudi brez predhodne hude okvare jeter. Poročali so tudi o primerih srčnih aritmij in vnetja trebušne slinavke.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5-10 g ali več paracetamola, je možna okvara jeter. Smatra se, da se povečana količina toksičnih presnovkov (ki jih sicer ustrezno presnavlja glutationski encimski sistem, 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 treba pred začetkom zdravljenja čimprej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili koncentracijo paracetamola in tramadola v plazmi ter opravili preiskave delovanja jeter.
- Preiskave delovanja jeter opravite na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponovite vsakih 24 ur. Običajno opažamo povišane vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Izpraznitev želodca s sprožitvijo bruhanja (kadar je bolnik pri zavesti), z draženjem ali izpiranjem želodca.
- Treba je začeti podporno zdravljenje, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema; nalokson se uporablja za preprečevanje respiratorne depresije; napade krčev lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s hemodializo oziroma hemofiltracijo minimalno izloča iz seruma, zato je zdravljenje akutne zastrupitve s kombinacijo tramadol/paracetamol samo s hemodializo oziroma hemofiltracijo neprimerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju pomembnih zgodnjih simptomov je treba bolnika urgentno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled. Poleg tega je pri 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 treba izmeriti več kot 4 ure po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za razvoj okvare jeter (z uporabo nomograma za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Morda bo potrebna peroralna aplikacija metionina ali intravenska aplikacija N-acetilcisteina (NAC), ki ima lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Intravenska aplikacija NAC je najbolj učinkovita, če se zdravljenje začne v 8 urah po zaužitem prevelikem odmerku. Vseeno pa je NAC treba uporabiti tudi, če je že preteklo 8 ur po prevelikem odmerjanju, in uporabo nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Kadar sumimo na obsežno 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 NAC (antidot za paracetamol) peroralno ali intravensko, če je le mogoče, v 8 urah po prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Analgetiki

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Tramadol je čisti neselektivni agonist opioidnih receptorjev μ , δ in κ , z večjo afiniteto za receptorje μ . Preostala mehanizma, ki prispevata k analgetičnemu učinku, sta inhibicija ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečanje sproščanja serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Tramadol, za razliko od morfina, tudi v različnih večjih analgetičnih odmerkih ne zavira dihalnega centra. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na kardiovaskularni sistem so običajno zanemarljivi. Učinek tramadola je šest- do desetkrat šibkejši od morfina.

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

Kombinacija tramadol/paracetamol je uvrščena na II. stopnjo analgetične lestvice SZO, zato jo mora zdravnik temu primerno uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po enkratnem peroralnem odmerku tablet tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg) je največja plazemska koncentracija 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(–)-tramadol] in 4,2 µg/ml (paracetamol), ki je dosežena po 1,8 ure [(+)-tramadol/(–)-tramadol] in po 0,9 ure (paracetamol). Povprečni razpolovni čas izločanja $t_{1/2}$ je pri tramadolu [(+)-tramadol/(–)-tramadol] 5,1/4,7 h in pri paracetamolu 2,5 h.

V okviru farmakokinetičnih študij pri zdravih prostovoljcih po enkratnem in večkratnem peroralnem dajanju kombinacije tramadol/paracetamol ni bilo opaziti nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov 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-odstotna. Po večkratni aplikaciji se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po zaužitju kombinacije tramadol/paracetamol je peroralna absorpcija paracetamola hitra in skoraj popolna, poteka pa predvsem v tankem črevesu. Najvišje vrednosti plazemske koncentracije paracetamola so dosežene eno uro po zaužitju in se ne spremenijo, če se sočasno uporablja tudi tramadol.

Uživanje tramadola/paracetamola sočasno s hrano nima nobenega pomembnega učinka na najvišjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tramadola ali paracetamola, zato se lahko kombinacijo učinkovin jemlje ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

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

Kaže, da se paracetamol obsežno razporedi po vseh telesnih tkivih, razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Sorazmerno majhen delež (~ 20 %) paracetamola se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Tramadol se po peroralni uporabi obsežno presnovi. Okoli 30 % odmerka se izloči z urinom 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 encimski sistem CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja z N-demetilacijo in konjugacijo z glukuronsko kislino. Razpolovni čas izločanja iz plazme

presnovka M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti, ki so še močnejše kot pri nespremenjeni učinkovini. Koncentracije M1 v plazmi so nekajkrat nižje kot vrednosti tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih običajno ne spreminja. Paracetamol se presnavlja predvsem v jetrih po dveh glavnih jetrnih presnovnih poteh: z glukuronizacijo in sulfatacijo. Zadnja se lahko hitro nasiči pri odmerkih, ki presegajo terapevtske odmerke. Citokrom P 450 presnavlja manjši delež (manj kot 4 %) v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe hitro detoksificira prek reducirane oblike glutationa in izloči v urinu v konjugirani obliki s cisteinom in merkapturno kislino. Vendar pa je v primeru obsežnega prevelikega odmerjanja količina tega presnovka povečana. Zaviranje enega ali obeh izoenzimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov.

Izločanje

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Razpolovni čas paracetamola je pri odraslih 2 do 3 ure. Razpolovni čas je krajši pri otrocih in nekoliko daljši pri novorojenčkih in bolnikih s cirozo. Paracetamol se izloča predvsem s tvorbo od odmerka odvisnih glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov. Manj kot 9 % paracetamola se v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Pri motnji delovanja ledvic 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 (tramadol/paracetamol) niso opravili predkliničnih študij, da bi ocenili karcinogene ali mutagene učinke ali posledice za plodnost.

Pri potomcih podgan, ki so jim peroralno dajali kombinacijo tramadol/paracetamol, niso opazili teratogenih učinkov, ki bi jih lahko povezali z zdravilom.

Kombinacija tramadol/paracetamol se je izkazala pri podganah za embriotoksično in fetotoksično pri odmerku, toksičnem za samice (50 mg/kg tramadol/434 mg/kg paracetamola), kar ustreza 8,3-kratnemu največjemu terapevtskemu odmerku za ljudi. Pri takšnih odmerkih niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo blažje toksične učinke za samice (10/87 in 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), niso privedli do toksičnih učinkov za zarodek in plod.

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

Rezultati testov karcinogenosti niso pokazali potencialnega tveganja za ljudi, povezanega s tramadolom.

Študije s tramadolom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, povezano z maternalno toksičnostjo. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. Tramadol prehaja skozi placento. Ni bilo vpliva na moško in žensko plodnost.

V obsežnih raziskavah se niso pokazala pomembnejša genotoksična tveganja pri jemanju paracetamola v terapevtskih (tj. 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 za zdaj niso pokazale škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

obloga Kollicoat IR [kopolimer makrogola in polivinilalkohola]
predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropil celuloza
magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry II Beige 85F97409:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila - pakiranje v pretisnih omotih: 3 leta.

Rok uporabnosti zdravila - pakiranje v vsebnikih: 2 leti.

Rok uporabnosti tablet v vsebniku: 50 dni po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla s pretisnimi omoti (PVC/PVDC/aluminij) po 2, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 in 120 tablet.

Vsebnik iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom za velikost pakiranja z 10 tabletami.

Vsebnik iz HDPE s polipropilenskim pokrovčkom za velikost pakiranja s 100 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.,
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska

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

H/10/01555/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 09. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 02. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.01.2025