

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DELPARAN 37,5 mg/325 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 37,5 mg tramadolijevega klorida in 325 mg paracetamola.
Ena tableta vsebuje 0,21 mg natrija.

Za seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, tableta ovalne oblike (15 x 6,5 mm) z zarezo.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DELPARAN tablete so namenjene za simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin.

Uporaba zdravila DELPARAN naj bo omejena le na bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere je ocenjeno, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo DELPARAN naj bo omejeno na uporabo pri bolnikih s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere je ocenjeno, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola.

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in odziv posameznega bolnika. Za analgezijo je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Skupnega odmerka 8 tablet (ekvivalentno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) na dan se ne sme prekoračiti. Presledek med odmerki ne sme biti krajši od šestih ur.

Odrasli in mladostniki (12 let in starejši)

Priporočen je začetni odmerek dveh tablet zdravila DELPARAN 37,5 mg/325 mg. Dodatni odmerki se lahko vzamejo po potrebi, vendar se pri tem ne sme preseči 8 tablet (enakovredno 300 mg tramadola in 2600 mg paracetamola) na dan.

Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od 6 ur.

Kombinacije tramadol/paracetamol se pod nobenimi pogoji ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte tudi poglavje 4.4). Če je treba zdravljenje z zdravilom DELPARAN ponavljati ali če ga zaradi narave in resnosti bolezni izvajamo dolgotrajno, je potrebno skrbno in redno spremljanje (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da bi ugotovili, ali je zdravljenje treba nadaljevati.

Pediatrična populacija

Učinkovita in varna uporaba kombinacije tramadol/paracetamol ni bila dokazana pri otrocih, mlajših od 12 let. Zato zdravljenje z zdravilom DELPARAN pri tej populaciji ni priporočeno.

Starejši

Pri bolnikih mlajših od 75 let brez kliničnih manifestacij jetrne ali ledvične insuficience prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih starejših od 75 let je lahko podaljšan čas izločanja. Če je potrebno se naj obdobje med odmerkoma podaljša v skladu z bolnikovimi potrebami.

Ledvična okvara/dializa

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je izločanje tramadola zakasnjeno. Pri teh bolnikih je treba skrbno proučiti možnost podaljšanja presledkov med odmerki ter upoštevati bolnikove potrebe.

Pri bolnikih z zmerno ledvično isuficienco (glomerulno stopnjo filtracije 10-50 ml/min) je treba odmerek paracetamola zmanjšati (največji dnevni odmerek 2000 mg).

Jetрна okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola zakasnjeno. Pri teh bolnikih je treba skrbno razmisliti o podaljšanju obdobja med odmerki glede na potrebe bolnika (glejte poglavje 4.4). Ker zdravilo vsebuje paracetamol, se zdravila DELPARAN ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali Gilbertovim sindromom, je treba odmerek paracetamola zmanjšati ali podaljšati obdobja med odmerki.

Način uporabe

peroralna uporaba

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

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, hipnotiki, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili,
- zdravila DELPARAN ne smejo jemati bolniki, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (zaviralci MAO) ali pa je od ukinitve zdravljenja z njimi minilo manj kot dva tedna (glejte poglavje 4.5),
- huda jetrna okvara,
- epilepsija, ki ni ustrezno nazdorošana s trenutnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

- Pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj največji odmerek ne preseže 8 tablet zdravila DELPARAN 37,5 mg/325 mg (ekvivalentno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola). V izogib prevelikemu odmerjanju 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.
- Pri hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina <10 ml/min), uporaba kombinacije tramadol/paracetamol ni priporočena.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se zdravila DELPARAN ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z ne-cirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri bolnikih z zmerno hudo motnjo je treba skrbno razmisliti o podaljšanju obdobja med dvema odmerkoma.
- Pri hudi respiratorni insuficienci kombinacija tramadol/paracetamol ni priporočena.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, tramadol ne more zavreti odtegnitvenih simptomov morfina.
- Pri bolnikih, ki so se zdravili s tramadolom, in so dovzetni za epileptične napade ali pa jemljejo 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 konvulzijah. Bolnike z epilepsijo, ki se zdravijo ali tiste, ki so dovzetni za epileptične napade, smemo zdraviti s kombinacijo tramadol/paracetamol le v nujnih primerih.

- O pojavu konvulzij so poročali pri bolnikih, ki so dobili tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerek tramadola preseže zgornjo priporočeno mejo.
- Sočasna uporaba opioidnih agonistov/antagonistov (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Tveganje pri sočasni uporabi sedativov, kot so na primer benzodiazepini ali podobna zdravila
Sočasna uporaba kombinacije tramadol/paracetamol in sedativov, kot so na primer benzodiazepini in podobna zdravila lahko privede do sedacije, respiratorne depresije, kome in smrti. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje s sedativnimi zdravili omejiti na bolnike, pri katerih alternativne metode zdravljenja niso možne. Ob odločitvi da se zdravljenje s kombinacijo tramadol/paracetamol uvede sočasno s sedativi, je treba uporabiti najmanjši možen odmerek in omejiti trajanje zdravljenja na najkrajši možen čas.

Bolnike je treba skrbno spremljati za znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Povezano s tem je močno priporočeno bolnike in njihove skrbnike obvestiti o teh simptomih (glejte poglavje 4.5).

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 teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni.

Ocena prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v odstotkih
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%

Pooperativna uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperativno 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 pooperativno 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, večimi poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

Previdnostni ukrepi

Razvijejo se lahko toleranca, psihična in fizična odvisnost, še posebej pri dolgotrajni uporabi. Redno je treba presojati ali je nadaljnje analgetično zdravljenje še potrebno (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, odvisnih od opioidov in pri bolnikih z anamnezo zlorabe zdravil ali odvisnosti, je treba zdravljenje z zdravilom DELPARAN izvajati le kratko obdobje in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Kombinacijo tramadol/paracetamol je treba še posebej previdno uporabljati pri bolnikih s poškodbami glave, pri bolnikih nagnjenih h konvulzijam, 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.

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

Tudi pri terapevtskih odmerkih in kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, 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. Le redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorab (glejte poglavje 4.8).

V eni od študij so poročali, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom spodbudila prebuditev bolnika med operacijo. Dokler ne bo na voljo dodatnih informacij, se je treba uporabi tramadola ob anesteziji izogibati.

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 interakcij

Tramadol

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- **neselektivnih MAO zaviralcih**

Tveganje serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, tudi koma.

- **selektivnih MAO-A zaviralcih**

Ekstrapolacija iz neselektivnih MAO zaviralcev

Tveganje serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, tudi koma.

- **selektivnih MAO-B zaviralcih**

Znaki vzbujenja centralnega živčnega sistema, ki spominja na serotoninški sindrom: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, tudi koma.

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva z:

- **alkoholom**

Alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov.

Zaradi vpliva na budnost, je lahko vožnja ali uporaba strojev nevarna.

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

- **karbamazepinom in ostalimi encimskimi induktorji**

Tveganje zmanjšane učinka in krajšega delovanja zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola.

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

Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivne blokade receptorjev, s tveganjem za pojav odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je potrebno upoštevati:

Tramadol lahko povzroči konvulzije ter poveča možnost nastanka konvulzij v povezavi s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnimi antidepresivi, antipsihotiki in zdravili, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

Sočasna terapevtska uporaba tramadola in **serotoninergičnih zdravil**, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoninsko toksičnost.

Če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, gre verjetno za serotoninski sindrom:

- spontani klonus,
- inducirani ali okularni klonus z agitacijo ali diaferozo,
- tremor in hiperrefleksija,
- hipertenzija in telesna temperatura > 38 °C ter inducirani ali okularni klonus.
- Po prenehanju jemanja serotoninergičnih zdravil se stanje običajno hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od vrste in resnosti simptomov.

- **Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami) in barbiturati.**

Povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je lahko usodna v primerih prevelikega odmerjanja.

Sedativi, kot so benzodiazepini ali podobna zdravila

Sočasna uporaba opioidov s sedativi, kot so na primer benzodiazepini ali podobna zdravila zvečajo tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka CNS. Potrebno je omejiti odmerek in trajanje sočasne uporabe (glejte poglavje 4.4).

- **Druga zdravila, ki delujejo pomirjevalno na centralni živčni sistem, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnim zdravljenjem), barbiturati, drugi anksiolitiki, hipnotiki, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralno delujoča antihipertenzivna zdravila, talidomid in baklofen.**

Ta zdravila lahko povečajo depresijo centralnega živčevja. Zaradi vpliva, ki ga imajo na budnost, je lahko vožnja ali upravljanje s stroji nevarno.

Zaradi poročil o zvišanih vrednostih INR je treba, kot je medicinsko potrebno, v primeru sočasne uporabe kombinacije tramadol/paracetamol in varfarinu podobnih snovi, redno periodično preverjati protrombinski čas.

V omejenem številu študij se je pri preoperativnem ali postoperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, 5-HT₃ antagonista, povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno bolečino.

Paracetamol

Ob sočasni uporabi kombinacije tramadol/paracetamol z varfarinu podobnimi spojinami je, zaradi poročanj o povečanju INR, potrebno periodično merjenje protrombinskega časa.

Hitrost absorpcije paracetamola je lahko povečana z metoklopramidom ali domperidonom, in zmanjšana s holestiraminom. Holestiramina se ne sme dajati v roku ene ure po odmerjanju paracetamola, zaradi doseganja največjega analgetičnega učinka.

Izoniazid vpliva na farmakokinetiko paracetamola z možnim povečanjem hepatotoksičnosti.

Probenecid zavira vezavo paracetamola na glukuronsko kislino, kar vodi v zmanjšanje očistka paracetamola za približno faktor 2. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo probenecid, je treba odmerek paracetamola zmanjšati.

Uporaba snovi, ki inducirajo jetrne encime, kot so karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko zveča hepatotoksičnost paracetamola zaradi zvečanega in hitrejšega nastanka toksičnih presnovkov. Zato je, v primeru sočasne uporabe snovi, ki inducirajo encime, potrebna previdnost.

Paracetamol lahko vpliva na farmakokinetiko kloramfenikola. Pri kombiniranem zdravljenju s paracetamolom in kloramfenikolom v obliki za injiciranje je priporočeno spremljanje plazemskih koncentracij kloramfenikola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker je zdravilo DELPARAN fiksna kombinacija učinkovin, ki vsebuje tramadol, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Podatki v zvezi s paracetamolom:

Velika količina podatkov pri nosečnicah ne kaže na malformacije, niti na škodljive učinke na zarodek/novorojenca. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol med nosečnostjo lahko uporablja, vendar ga je treba uporabiti v najmanjšem učinkovitem odmerku in najkrajši možen čas ter z najnižjo možno pogostostjo jemanja.

Podatki v zvezi s tramadolom:

Tramadola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj 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 do odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku.

Dojenje

Ker je zdravilo DELPARAN fiksna kombinacija učinkovin, ki vsebuje tramadol, se ga med dojenjem ne sme uporabljati.

Podatki v zvezi s paracetamolom:

Paracetamol se izloča v mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Objavljeni podatki ne navajajo kontraindikacije dojenja pri ženskah, ki uporabljajo monokomponentna zdravila, ki vsebujejo samo paracetamol.

Podatki v zvezi s tramadolom:

Približno 0,1 % odmerka tramadola, ki ga zaužije mati, 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 % 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

Spremljanje zdravila po prihodu na trg ne kaže na vpliv tramadola na plodnost. Študije pri živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost. Študije s kombinacijo tramadola in paracetamola niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali vrtoglavico, ki jo lahko še dodatno okrepijo alkohol ali zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednji živčni sistem. Če ima tramadol omenjen vpliv, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih, opravljenih s kombinacijo tramadol/paracetamol, so bili navzea, vrtoglavica in somnolenca, in so se pojavili pri več kot 10% bolnikov.

Pogostnosti so opredeljene kot sledi:

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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske						hipoglikemija

motnje						
Psihiatrične motnje		stanje zmedenosti, spremenjeno razpoloženje (anksioznost, živčnost, evforično razpoloženje), motnje spanja	depresija, halucinacije, nočne more	delirij, odvisnost od zdravila	zloraba	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, drgetanje	nenadzorovane mišične kontrakcije, parestezija, amnezija	ataksia, konvulzije, sinkopa, motnje govora		
Očesne bolezni				zamegljen vid, mioza, midriaza		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus			
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija, aritmija			
Žilne bolezni			hipertenzija, oblivi vročine			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja			
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija, flatulenca	disfagija, melena			
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, pruritus	kožne reakcije			

			(npr. izpuščaj, urtikarija)			
Bolezni sečil			albuminurija, motnje uriniranja, (dizurija in retenca urina)			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			mrzlica, bolečine v prsnem košu			
Preiskave			zvišane transaminaze			

Čeprav v kliničnih preskušanjih niso zasledili neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, možnosti njihovega pojava ne moremo izključiti:

Tramadol:

- posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps,
- postmarketinško spremljanje tramadola je redko pokazalo spremembe učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa,
- alergijske reakcije s simptomi povezanimi z dihalnim sistemom (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa (redki neželeni učinki),
- spremembe apetita, motorična šibkost in respiratorna depresija (redki neželeni učinki).

Po jemanju tramadola se lahko pojavijo psihični neželeni učinki, ki se od posameznika do posameznika razlikujejo po intenzivnosti in naravi (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Ti neželeni učinki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno občutki evforije, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost upočasnjena, občasno je povečana) ter motnje v sposobnosti zaznavanja in občutenja (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).

Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročna povezava ni bila ugotovljena.

Lahko se pojavijo simptomi odtegnitve zdravila, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, živčnost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi.

Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadolijevega klorida se lahko zelo redko pojavijo tudi naslednji simptomi: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi v CZS.

Paracetamol:

Neželeni učinki paracetamola so redki, vendar se lahko pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji.

Obstajajo poročila o krvni diskraziji, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.

Obstaja nekaj poročil, ki kažejo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. V drugih študijah se protrombinski čas ni spreminjal.

Zelo redko so poročali o primerih resnih kožnih reakcij.

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 DELPARAN je fiksna kombinacija učinkovin. V primeru prevelikega odmerjanja so lahko prisotni znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma obeh omenjenih učinkovin.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola:

Na splošno lahko pri zastrupitvi s tramadolom pričakujemo simptome, ki so podobni zastrupitvam z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Simptomi predvsem vključujejo: miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in respiratorno depresijo 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, navzeje, 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 vnetja trebušne slinavke.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5-10 g ali več paracetamola, lahko pride do okvare jeter. Ocenjuje se, da se povečana količina toksičnih presnovkov, (ki se sicer ustrezno presnavljajo preko glutaciona kadar bolnik zaužije običajne odmerke paracetamola) ireverzibilno veže na jetrno tkivo, in povzroči okvare.

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 teste delovanja jeter.
- Jetrne teste opravite na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponovite vsakih 24 ur. Običajno opažamo povišane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem ali dveh tednih.
- Izpraznitev želodca s forsiranjem bruhanja (kadar je bolnik pri zavesti), povzročene ga z draženjem ali z izpiranjem želodca.
- Treba je začeti s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in vzdrževanje normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema. Nalokson se uporablja za preprečevanje respiratorne depresije; krče lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s pomočjo hemodialize oziroma hemofiltracije minimalno izloča iz seruma, zato je zdravljenje akutne zastrupitve s kombinacijo tramadol/paracetamol s hemodializo oziroma hemofiltracijo neprimerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Kljub odsotnosti pomembnih zgodnjih simptomov, je treba 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.

Da bi lahko ocenili tveganje za razvoj okvare jeter je potrebno po preteku vsaj 4 ur od prevelikega odmerjanja, v krvi izmeriti koncentracijo paracetamola (s pomočjo nomograma za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola).

Peroralna aplikacija metionina ali intravenska aplikacija N-acetilcisteina (NAC), imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Aplikacija intravenskega NAC je najbolj učinkovita, če z zdravljenjem začnemo v prvih 8 urah po zaužitem prevelikem odmerku. Vseeno pa je NAC treba uporabiti tudi, če je že preteklo več kot 8 ur od prevelikega odmerjanja in z uporabo nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Kadar sumimo na obsežno preveliko odmerjanje, je takoj treba 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 antidot 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: analgetiki, opioidi v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki;
ATC oznaka: N02AJ13

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na centralni živčni sistem. 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 inhibicija ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tramadol tudi v različnih večjih analgetičnih odmerkih nima zaviralnega učinka na dihala. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na kardiovaskularni sistem so običajno blagi. Menijo da je učinkovitost tramadola od ene desetine do ene šestine učinkovitosti morfija.

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 in zato jo mora zdravnik temu primerno ustrezno uporabljati.

Pediatrična populacija

Učinke enteralne in parenteralne uporabe tramadola so proučevali v kliničnih preskušanjih, ki so vključevala več kot 2.000 pediatričnih bolnikov, starih od 0 (novorojenčki) do 17 let. Indikacije za lajšanje bolečine, proučevane v teh študijah so vključevale pooperativno bolečino (pretežno abdominalno), bolečino po operativni odstranitvi zob, bolečino, povezano z

opeklinami in travmatološke bolečine, kot tudi druga boleča stanja, ki lahko zahtevajo lajšanje bolečine, za najmanj 7 dni.

Pri enkratnih odmerkih do 2 mg/kg ali večkratnih odmerkih do 8 mg/kg na dan (do največ 400 mg na dan) je bila učinkovitost tramadola superiorna v primerjavi s placebom in superiorna ali enakovredna paracetamolu, nalbufinu, petidinu ali nizkoodmernemu morfinu. Izvedena klinična preskušanja so potrdila učinkovitost tramadola. Varnostni profil tramadola je bil podoben pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih starejših od enega leta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadol 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 od paracetamola (tramadol ima tudi daljši razpolovni čas).

Po enkratnem zaužitju tablet tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg), znaša najvišja plazemska koncentracija 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] in 4,2 µg/ml (paracetamol) in 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.

Med farmakokinetičnimi študijami na zdravih prostovoljcih, po enkratnem in večkratnem peroralnem jemanju kombinacije tramadol/paracetamol, 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 peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratnem 100 mg odmerku je približno 75 %. Po večkratnem odmerjanju se biološka uporabnost poveča in doseže približno 90 %.

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

Peroralno jemanje kombinacije tramadol/paracetamol skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na najvišjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako

tramadola kot paracetamola, zato se lahko zdravilo DELPARAN jemlje neodvisno od časa obrokov.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

Tramadol se po peroralnem odmerjanju obsežno presnovi. Okoli 30 % odmerka se izloči v urin v nespremenjeni obliki učinkovine, 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 močnejše kot pri izvornem zdravilu. Vrednosti plazemske koncentracije M1 so nekajkrat manjše kot vrednosti tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih običajno 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 merkaptarno kislino. Vseeno pa je v primeru obsežnega prevelikega odmerjanja količina tega presnovka povečana.

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 od odmerka odvisnih glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov. Manj kot 9 % paracetamola se v nespremenjeni obliki izloči v urin. Pri hudi motnji delovanja ledvic je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika tramadola in O-dezmetiltramadola po enkratnem in večkratnem peroralnem odmerjanju preiskušancem starih od 1 leta do 16 let se je, po prilagoditvi odmerka na telesno maso, izkazala v splošnem podobna farmakokinetiki pri odraslih, z nekaj višjo variabilnostjo pri otrocih starih 8 let ali manj.

Farmakokinetika tramadola in O-dezmetiltramadola je bila preiskovana tudi pri otrocih mlajših od enega leta, vendar ni bila dokončno določena. Podatki iz študij, vključno za to starostno skupino, kažejo da se stopnja nastajanja O-dezmetiltramadola preko CYP2D6 stalno zvišuje pri novorojenčkih, sklepa pa se da se raven CYP2D6 aktivnosti kot pri odraslih doseže pri starosti približno 1 leto. Dodatno lahko nezreli glukoronidacijski sistemi in nezrela ledvična funkcija prispevajo k počasnemu izločanju in akumuliranju O-dezmetiltramadola pri otrocih, mlajših od 1 leta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tramadol/paracetamol

S fiksno kombinacijo (tramadol in paracetamol) niso izvedli predkliničnih študij za oceno karcinogenih ali mutagenih učinkov ali učinkov na plodnost.

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

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

Tramadol

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

Rezultati preskusov karcinogenosti niso pokazali potencialnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Študije na živalih s tramadolom so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, povezano s toksičnostjo za mater. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. Tramadol prehaja skozi placento. Pri samcih in pri samičkah niso opazili učinkov na plodnost.

Paracetamol

Obsežne preiskave niso pokazale pomembnejših genotoksičnih tveganj pri jemanju paracetamola v terapevtskih (t.j. netoksičnih) odmerkih.

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

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K 29/32
magnezijev stearat
koloidni, brezvodni silicijev dioksid,
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
škrob, predgelirani, koruzni

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

Tablete zdravila DELPARAN so pakirane v dvojnih trakovih aluminij/polietilen ali pretisnih omotih aluminij/PVC-PVDC.

Zdravilo DELPARAN 37,5 mg/325 mg tablete: pakiranje vsebuje 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02115/001-014, H/16/02115/027-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 3. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 1. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 4. 2020