

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

ZARACET 75 mg/650 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete zdravila ZARACET so blede rumene, ovalne in bikonveksne, velikosti 19,0 x 9,0 mm.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Fiksna kombinacija odmerkov tramadola in paracetamola je indicirana za simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin.

Kombinacija tramadola in paracetamola naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki (12 let in starejši)*

Uporaba fiksne kombinacije odmerkov naj bo omejena za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte poglavje 5.1).

Odmerek je potrebno individualno prilagoditi glede na intenzivnost bolečine in občutljivost bolnika. Običajno se izbere najmanjši še učinkoviti odmerek.

Priporočeni začetni odmerek je 1 tableta zdravila ZARACET. Dodatni odmerki se lahko vzamejo po potrebi, vendar količina ne sme preseči 4 tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2.600 mg paracetamola) na dan.

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

Zdravilo ZARACET se pod nobenimi pogoji ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte tudi poglavje 4.4). Če se zdravljenje z zdravilom ZARACET 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*

Varnost in učinkovitost kombinacije tramadola in paracetamola pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Zato se zdravljenje z zdravilom ZARACET pri tej skupini ne priporoča.

#### *Starejši*

Bolnikom, starim do 75 let in brez klinično izražene 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 ZARACET ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

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

#### *Cilji in prenehanje zdravljenja*

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ZARACET 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, razmisli 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).

### **4.3 Kontraindikacije**

Fiksna kombinacija odmerkov tramadola in paracetamola je kontraindicirana v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili,
- pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (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 4 tablet zdravila ZARACET. Da ne bi prišlo do nenamerne prevelikega odmerjanja, 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 tramadoljev klorid.
- Pri hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina <10 ml/min) uporaba zdravila ZARACET ni priporočljiva.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se zdravila ZARACET ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje prevelikega odmerjanja paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri bolnikih s srednje hudo jetrno okvaro je potrebno skrbno razmisliti o podaljšanju odmernega intervala.
- Pri hudi respiratorni insuficienci uporaba zdravila ZARACET ni priporočljiva.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, tramadol ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- O konvulzijah so poročali pri bolnikih, zdravljenih s tramadolom, 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. Zdravljene bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so dovzetni za epileptične napade, smemo zdraviti s fiksno kombinacijo odmerkov tramadola in paracetamola le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij pa poročajo tudi 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 priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

##### **Previdnostni ukrepi**

###### Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo ZARACET se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje z opiodi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila ZARACET 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 osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom ZARACET 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 seznaniti 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.

Zdravilo ZARACET je potrebno še posebej previdno uporabljati pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali dihalne funkcije

ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Preveliki odmerki paracetamola lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo toksične učinke na jetra.

Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov in ob kratkem času zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitvene reakcije, podobne tistim, ki se pojavijo pri odtegnitvi opiatov (glejte poglavje 4.8). Odtegnitvenim simptomom se lahko izognemo s postopnim zmanjševanjem odmerkov do prekinitve zdravljenja, še posebno pri dolgotrajnem zdravljenju. V redkih primerih so poročali o primerih odvisnosti in zlorabi zdravila (glejte poglavje 4.8).

Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov.

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

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 okvara ledvic in sepsa, ali pri podhranjenih bolnikih in bolnikih z drugimi stanji, ki povzročajo pomanjkanje 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 prekinitve zdravljenja s paracetamolom in natančno spremljanje bolnika. Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

*Tveganje pri sočasni uporabi sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:*

Sočasna uporaba zdravila ZARACET in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzročijo sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje teh sedativnih zdravil omejiti na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite za predpisovanje zdravila ZARACET sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnikom je treba pozorno spremljati znake in simptome depresije dihanja in sedacije. V zvezi s tem je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove skrbnike, da se zavedajo teh simptomov (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. Ocene 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 % |

#### *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.

#### *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.

#### *Insuficienca nadledvičnih žlez*

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Sindromi 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.

#### *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.

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

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- **neselektivnih MAO zaviralcih** zaradi tveganja serotoninskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, zmedenost, celo koma.
- **selektivnih MAO-A zaviralcih**. (ekstrapolacija iz neselektivnih MAO zaviralcev) zaradi tveganja serotoninskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, zmedenost, celo koma.
- **selektivnih MAO-B zaviralcih** zaradi vzbujenja centralnega živčnega sistema, ki spominja na serotoninski sindrom: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, zmedenost, celo koma.

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva s/z:

- **alkoholom**, ki lahko okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov. Zaradi vpliva, ki ga ima na budnost, sta lahko vožnja ali uporaba strojev nevarna. Izogibati se je treba zaužitju alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.
- **karbamazepinom in ostalimi encimskimi induktorji**. Tveganje zmanjšane učinkovitosti in krajšega delovanja zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola.
- **opioidnimi agonisti-antagonisti (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom)**. Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivne antagonistične vezave na receptorje, ter tveganjem pojava odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je potrebno upoštevati:

- Sočasna terapevtska uporaba tramadola in serotonergičnih zdravil, npr. selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), zaviralcev MAO (glejte poglavje 4.3), tricikličnih antidepresivov in mirtazapina lahko povzroči serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati zaradi povečanega tveganja za depresijo dihanja, ki je lahko usodna v primerih prevelikega odmerjanja.
- Druga zdravila, ki delujejo zaviralno na centralni živčni sistem, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspavalna, 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, sta lahko vožnja ali upravljanje s stroji nevarna.
- Sočasna uporaba zdravila ZARACET 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 zdravila ZARACET in varfarinu podobnih zdravil, redno preverjati protrombinski čas.
- 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, tetrahidrokanabiol).
- V omejenem številu raziskav se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, 5-HT<sub>3</sub> antagonista, povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno 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 piroglutaminske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

*Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila:*

Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, povečuje tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrti zaradi aditivnega depresivnega učinka na centralno živčni sistem (CNS). Odmerek in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

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

#### *Podatki v zvezi s paracetamolom*

Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

#### *Podatki v zvezi s tramadolom*

Tramadola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj ni zadostnih podatkov o varnosti njegove uporabe pri nosečnicah. Uporaba tramadola pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe v hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko pri novorojenčku po rojstvu vodi do odtegnitvenih simptomov kot posledica privajenosti na zdravilo.

### Dojenje

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

#### *Podatki v zvezi s paracetamolom*

Paracetamol se izloča v mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Glede na objavljene podatke uporaba zdravil, ki vsebujejo paracetamol kot edino učinkovino, med dojenjem ni kontraindicirana.

#### *Podatki v zvezi s tramadolom*

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v 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 ju lahko še dodatno okrepijo alkohol ali druga zdravila, ki delujejo zaviralno na centralni živčni sistem. Če ima tramadol omenjen vpliv, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preskušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola/tramadola, so bili navzea, omotica in zaspanost, ki so se pojavili pri več kot 10% bolnikov. Spodaj so naštetih poročani neželeni učinki, skladno z MedDRA podatkovno bazo glede na organske sisteme in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot:

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).

| Klasifikacija                                                   | Pogostnost   | Neželeni učinki                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i>                           | neznana      | hipoglikemija, presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo                                                |
| <i>Psihiatrične motnje</i>                                      | pogosti      | stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, anksioznost, nervoznost, evforično razpoloženje, motnje spanja |
|                                                                 | občasni      | depresija, halucinacije, nočne more,                                                                      |
|                                                                 | redki        | odvisnost, delirij                                                                                        |
|                                                                 | neznana      | zloraba*                                                                                                  |
| <i>Bolezni živčevja</i>                                         | zelo pogosti | omotica, zaspanost                                                                                        |
|                                                                 | pogosti      | glavobol, tresenje                                                                                        |
|                                                                 | občasni      | nehotene kontrakcije mišic, parestezija, amnezija                                                         |
|                                                                 | redki        | ataksija, konvulzije, sinkopa, motnje govora                                                              |
|                                                                 | neznana      | serotoninski sindrom                                                                                      |
| <i>Očesne bolezni</i>                                           | redki        | zamegljen vid, mioza, midriaza                                                                            |
| <i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>            | občasni      | tinitus                                                                                                   |
| <i>Srčne bolezni</i>                                            | občasni      | palpitacije, tahikardija, aritmija                                                                        |
| <i>Žilne bolezni</i>                                            | občasni      | hipertenzija, vročinski oblivi                                                                            |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora,</i> | občasni      | dispneja                                                                                                  |
|                                                                 | neznana      | kolcanje                                                                                                  |
| <i>Bolezni prebavil</i>                                         | zelo pogosti | navzea                                                                                                    |
|                                                                 | pogosti      | bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija, flatulenca                          |
|                                                                 | občasni      | disfagija, melena                                                                                         |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i>                                 | pogosti      | hiperhidroza, srbečica                                                                                    |
|                                                                 | občasni      | kožne reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija)                                                               |
| <i>Bolezni sečil</i>                                            | občasni      | albuminurija, motnje odvajanja urina (dizurija in retenca urina)                                          |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>          | občasni      | mrzlica, bolečina v prsih                                                                                 |
| <i>Preiskave</i>                                                | občasni      | povečane vrednosti transaminaz v krvi                                                                     |

\*nadzor v obdobju trženja.

Čeprav med kliničnimi preskušanji niso zasledili naslednjih 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 (tramadol).
- Preskušanja tramadola v obdobju trženja so redko pokazala spremembe učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri: alergijske reakcije s simptomi v dihalnem sistemu (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri: motnje apetita, motorična šibkost in depresija dihanja.
- 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). Tovrstni neželeni učinki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno vznosenost, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost upočasnjena, 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 bile ugotovljene.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobne tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadola se lahko zelo redko pojavijo: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi v centralnem živčnem sistemu.

### **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.
- Poročali so o zelo redkih primerih pojava resnih kožnih reakcij.
- Obstaja kar nekaj poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. Druge študije pa ne kažejo nobene spremembe protrombinskega časa.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Presnovna acidoza z visoko anionsko vrzeljo*

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.

##### *Odkvisnost od zdravila*

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

#### 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

JAZMP-IB/035-22. 5. 2025

Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja fiksne kombinacije odmerkov tramadola in paracetamola, so lahko prisotni znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma obeh omenjenih učinkovin.

##### Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola:

Na splošno lahko pričakujemo pri zastrupitvi s tramadolom 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 njegovega zastoja.

Poročali so tudi o serotoniniskem sindromu.

##### 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 bolečin v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v metabolizmu glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrni odpovedi sledijo 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 pankreatitisa. Pri odraslih, ki vzamejo 7,5-10 g ali več paracetamola, lahko pride do okvare jeter. Smatra se, da se povečane količine toksičnega presnovka (ki se sicer v zadostni meri presnavlja preko glutationskega encimskega sistema, kadar bolnik zaužije normalne odmerke paracetamola) ireverzibilno vežejo na jetrno tkivo.

##### **Urgentno zdravljenje:**

- Takojšnja premestitev v specializirano enoto.
- Vzdrževanje dihalne in cirkulacijske 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), povzročenega z draženjem ali 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; epileptične napade lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s pomočjo hemodialize oziroma hemofiltracije minimalno izloča iz seruma, zato je zdravljenje akutne zastrupitve s fiksno kombinacijo odmerkov tramadola in paracetamola s hemodializo oziroma hemofiltracijo ni primerno za detoksifikacijo.

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 treba vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je zaužil okoli 7,5 g

paracetamola ali več v zadnjih 4 urah, ali otroku, ki je zaužil >150 mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, 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). Lahko je potrebna peroralna uporaba metionina ali intravenozna uporaba N-acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Uporaba intravenoznega 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 antidot za paracetamol, NAC, in sicer peroralno ali intravensko, če je le mogoče v 8 urah po prevelikem odmerjanju.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opiodi v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki, oznaka ATC: N02AJ13

Tramadol je opiodni analgetik, ki deluje na centralni živčni sistem. Tramadol je čisti neselektivni agonist  $\mu$ -,  $\delta$ - in  $\kappa$ -opiodnih receptorjev z večjo afiniteto za  $\mu$  receptorje. Ostala mehanizma, ki pripomoreta k analgetičnemu učinku, sta zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in zvečanje sproščanja serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tramadol tudi v različnih višjih 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.

Fiksna kombinacija odmerkov tramadola in paracetamola je uvrščena na II. stopnjo analgetične lestvice SZO in zato jo mora zdravnik temu primerno ustrezno uporabljati.

### **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 uporabi 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  $\mu$ g/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.

V okviru farmakokinetičnih študij na zdravih prostovoljcih, po enkratnem in tudi večkratnem peroralnem zaužitju fiksne kombinacije odmerkov tramadola in paracetamola, 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 uporabi hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratni uporabi 100 mg odmerka je približno 75 %. Po večkratni uporabi se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

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

Peroralna aplikacija fiksne kombinacije tramadola in paracetamola skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na najvišjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola, zato se lahko zdravilo ZARACET 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 %. 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 uporabi v veliki meri metabolizira. Okoli 30 % odmerka se izloči preko ledvic 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.

Zaviranje enega ali obeh izoencimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov

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 predvsem presnavlja 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 razstrupi preko reducirane oblike glutathiona in izloči v urinu v konjugirani obliki s cisteinom in merkaptarno 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 od odmerka odvisnih glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov.

Manj kot 9 % paracetamola se v nespremenjeni obliki izloči v urin. Pri motnji delovanja ledvic je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

S fiksno kombinacijo (tramadol in paracetamol) se niso opravile predklinične študije, da bi se ocenili karcinogeni ali mutageni učinki ali posledice za plodnost.

V zarodu podgan, ki so peroralno prejemale kombinacijo tramadola in paracetamola, niso bili opaženi teratogeni učinki, povezani z zdravilom.

Kombinacija tramadola in paracetamola se je izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri podganah pri odmerku toksičnem za brejo samico (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), kar odgovarja 8,3-krat najvišjemu terapevtskemu odmerku za človeka. Pri takšnih odmerkih niso bili opaženi teratogeni učinki. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostnosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude učinke, škodljive za brejo samico (10/87 in 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), niso privedli do škodljivih učinkov za zarodek in plod.

Rezultati standardnih preskušanj na mutagenost niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Rezultati preskušanj na karcinogenost niso pokazali potencialnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Študije s tramadolom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, okostenelost in neonatalno umrljivost, povezanih s toksičnostjo za brejo samico. Ni bilo učinkov na plodnost in razvoj mladiča. Tramadol prehaja skozi placento. Ni bilo učinkov na moško in žensko plodnost.

V obsežnih preiskavah se niso pokazala pomembnejša genotoksična tveganja pri jemanju paracetamola v terapevtskih (ne toksičnih) odmerkih.

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

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja škodljivih učinkov na razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

uprašena celuloza (E460)  
predgelirani škrob  
koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Filmska obloga:

makrogol in polivinilalkohol grafitkopolimer  
smukec  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih iz PVC/PVDC/aluminijaste folije.

Škatle vsebujejo 20, 30 ali 50 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Belupo d.o.o.  
Dvoržakova 6,  
1000 Ljubljana

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/01696/005-007

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

Datum prve odobritve: 20.4.2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 3. 3. 2025

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

22. 5. 2025