

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tramadol/paracetamol Teva 75 mg/650 mg 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

tableta

Bela, podolgovata tableta z razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Tramadol/paracetamol Teva naj se uporablja le za bolnike z zmernimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporabo zdravila Tramadol/paracetamol Teva je treba omejiti na bolnike z zmernimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola.

Odmerek je treba prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Uporabiti je treba najmanjši analgetično učinkovit odmerek. Celokupnega dnevnega odmerka 4 tablet (kar ustreza 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) se ne sme preseči. Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od 6 ur.

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

Priporočeni začetni odmerek je ena tableta zdravila Tramadol/paracetamol Teva (kar ustreza 75 mg tramadolijevega klorida in 650 mg paracetamola). Po potrebi se lahko vzame dodatne odmerke, vendar ne več kot 4 tablete na dan (kar ustreza 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola). Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od 6 ur.

Zdravila Tramadol/paracetamol Teva se pod nobenimi pogoji ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte poglavje 4.4). Če je zaradi narave in resnosti bolezni potrebna večkratna uporaba zdravila ali dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Tramadol/paracetamol Teva, je treba bolnika pozorno in redno spremljati (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da ugotovimo, ali je nadaljevanje zdravljenja potrebno.

Starostniki

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, starih do 75let, ki nimajo kliničnih znakov zmanjšane delovanja ledvic ali jeter, navadno ni potrebna. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je izločanje tramadola lahko

podaljšano. Zato lahko, če je to potrebno, interval med odmerkoma podaljšamo glede na bolnikove potrebe.

Zmanjšano delovanje ledvic/dializa

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba skrbno razmisliti o podaljšanju intervala med odmerki glede na bolnikove potrebe.

Zaradi vsebnosti tramadola, uporaba zdravila Tramadol/paracetamol Teva pri bolnikih s hudo motnjo delovanja ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) ni priporočljiva. Pri zmerni motnji delovanja ledvic (očistek kreatinina med 10 in 30 ml/min), je treba interval med odmerki podaljšati na 12 ur. Ker se tramadol s hemodializo ali hemofiltracijo izloča zelo počasi, običajno ni treba dajati zdravila po dializi, da bi s tem vzdrževali analgezijo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter je izločanje tramadola podaljšano. Pri teh bolnikih je treba skrbno razmisliti o podaljšanju intervala med odmerki glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi vsebnosti paracetamola se zdravila Tramadol/paracetamol Teva ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tramadol/paracetamol Teva pri otrocih, mlajših od 12, let nista bili dokazani. Zato se zdravljenja s tem zdravilom pri tej skupini ne priporoča.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete oziroma polovici tablet je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine. Ne sme se jih drobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

- 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.
- Zdravila Tramadol/paracetamol Teva se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma (glejte poglavje 4.5).
- Hudo zmanjšano delovanje jeter.
- Epilepsija, ki ni nadzorovana z 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 4 tablete zdravila Tramadol/paracetamol Teva. V izogib nenamernega prevelikega odmerjanja je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in naj brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne uporabljajo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadolijev klorid.
- Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali njim sorodna zdravila:
Sočasna uporaba zdravila Tramadol/paracetamol Teva in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali njim sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je treba sočasno predpisovanje s sedativnimi zdravili omejiti samo na bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo Tramadol/paracetamol Teva predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najnižji učinkoviti odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zaradi tega je zelo priporočljivo bolnike in njihove negovalce obvestiti, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

- Zaradi povečanega tveganja za presnovno acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA-high anion gap metabolic acidosis) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepso, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutaciona (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.
- Pri hudem zmanjšanju delovanja ledvic (očistek kreatinina < 1 ml/min) uporaba zdravila Tramadol/paracetamol Teva ni priporočljiva.
- Zdravila Tramadol/paracetamol Teva se pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba skrbno razmisliti o podaljšanju intervala med dvema odmerkoma.
- Pri hudi respiratorni insuficienci se zdravila Tramadol/paracetamol Teva ne priporoča.
- Tramadol ni primeren kot nadomestno zdravljenje za bolnike, odvisne od opioidov. Čeprav je tramadol opioidni agonist, ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- Pri bolnikih, zdravljenih s tramadolom in dovzetnih za epileptične napade, ali ob jemanju drugih zdravil, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, zlasti selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov, centralno delujočih analgetikov ali lokalnih anestetikov, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Tramadol/paracetamol Teva zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerki tramadola presegajo priporočeno zgornjo mejo odmerjanja.
- Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) ni priporočljiva (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.
- 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.
- 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.

Previdnostni ukrepi:

Do razvoja tolerance, fizične in psihične odvisnosti lahko pride zlasti po dolgotrajni uporabi. Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov lahko pride do razvoja tolerance in fizične in/ali psihične odvisnosti. Klinično potrebo po analgetičnem zdravljenju je treba redno ocenjevati (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih, ki so odvisni od opioidov in pri bolnikih z anamnezo zlorabe drog ali odvisnosti, mora biti zdravljenje kratkotrajno in pod zdravniškim nadzorom.

Zdravilo Tramadol/paracetamol Teva je treba uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, nagnjenih h konvulzijam, 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.

Preveliko odmerjanje paracetamola lahko pri nekaterih bolnikih povzroči toksičnost za jetra.

Tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov in pri kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, podobni tistim, ki se pojavijo pri ukinitvi 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.

V eni študiji so poročali, 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 uporabi tramadola ob plitvi 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

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- **neselektivnih zaviralcev MAO**

Tveganje za pojav serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

- **selektivnih zaviralcev MAO-A**

Ekstrapolacija iz neselektivnih zaviralcev MAO

Tveganje za pojav serotoninškega sindroma: driska, tahikardija, potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

- **selektivnih zaviralcih MAO-B**

Simptomi vznburjenja osrednjega živčnega sistema, ki spominjajo na serotonininski sindrom: driska, tahikardija, čezmerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

V primeru nedavnega zdravljenja z zaviralci MAO, je treba pred začetkom zdravljenja s tramadolom počakati dva tedna.

Sočasna uporaba ni priporočljiva z/s:

- **alkoholom**

Alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov.

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

Izogibati se je treba uživanju alkoholnih pijač in zdravil, ki vsebujejo alkohol.

- **karbamazepinom in drugimi encimskimi induktorji**

Tveganje za zmanjšano učinkovitost in krajše trajanje delovanja zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola.

Metabolizem paracetamola se lahko spremeni pri bolnikih, ki prejemajo induktorje encimov in povečajo njegov hepatotoksični potencial.

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

Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivnega blokiranja receptorjev ter tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati:

- Tramadol lahko izzove konvulzije in poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije.
- 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 serotonininski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami) in barbiturati povečajo tveganje za depresijo dihanja, ki je pri prevelikem odmerjanju lahko usodna.
- 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).
- Drugi zaviralci osrednjega živčevja, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), fenobarbital, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, antipsihotiki, centralno delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen. Te učinkovine lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost sta lahko vožnja ali upravljanje strojev nevarna.
- Pri sočasni uporabi zdravil Tramadol/paracetamol Teva in antagonistov vitamina K so poročali o povečanem INR. V teh primerih je treba redno ocenjevati protrombinski čas.

- Ostala zdravila, ki zavirajo CYP3A4, kot sta ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacija), verjetno pa tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Klinični pomen takšne interakcije ni bil raziskan.
- Hitrost absorpcije paracetamola se lahko poveča z metoklopramidom ali domperidonom, zmanjša pa jo lahkoolestiramin.
- V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, antagonist 5-HT₃, pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, 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:**

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

- **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 pri hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko po porodu vodi do odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku, kar je posledica navajenosti na zdravilo.

Dojenje

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

- **Podatki v zvezi s paracetamolom:**

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Obstoječi objavljeni podatki ne prepovedujejo dojenja pri ženskah, ki uporabljajo zdravila z eno samo učinkovino, torej samo s paracetamolom.

- **Podatki v zvezi s tramadolom:**

Tramadol in njegovi metaboliti se najdejo v majhnih količinah v materinem mleku.

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 tramadola 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. Študije vpliva na plodnost s kombinacijo paracetamola in tramadola niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Analgetični opiodi lahko zmanjšajo duševne in/ali telesne sposobnosti, potrebne za izvajanje potencialno nevarnih nalog (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev), zlasti na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka, po spremembi formulacije in/ali pri sočasnem dajanju z drugimi zdravili. Alkohol lahko te učinke še okrepi. Bolnike je treba opozoriti, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če se med jemanjem zdravila Tramadol/paracetamol Teva počutijo zaspani, omotični ali imajo motnje vida ali dokler ne preverijo, da zdravilo ne vpliva na njihovo sposobnost za izvajanje teh dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji s kombinacijo tramadola/paracetamola so bili navzea, omotica in somnolenca. Opazili so jih pri več kot 10 % bolnikov.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Presnovne in prehranske motnje:

- neznana pogostnost: hipoglikemija.

Srčne bolezni:

- občasni: palpitacije, tahikardija, aritmija.

Žilne bolezni:

- občasni: hipertenzija, vročinski oblivi.

Bolezni živčevja:

- zelo pogosti: omotica, somnolenca;
- pogosti: glavobol, tresenje;
- občasni: nehotni krči mišic, parestezija;
- redki: ataksija, konvulzije, motnje govora.

Psihiatrične motnje:

- pogosti: zmedenost, spremembe razpoloženja (anksioznost, živčnost, eforija), motnje spanja;
- občasni: depresija, halucinacije, nočne more, amnezija;
- redki: odvisnost od zdravil;
- v obdobju trženja zdravila: zelo redki: zloraba zdravil.

Očesne bolezni:

- redki: zamegljen vid, mioza, midriaza.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

- občasni: tinitus.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

- občasni: dispneja;
- neznana pogostnost: kolcanje.

Bolezni prebavil:

- zelo pogosti: slabost;
- pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, napenjanje;

- občasni: disfagija, melena.

Bolezni kože in podkožja:

- pogosti: potenje, pruritus;
- občasni: kožne reakcije (kot so izpuščaj, urtikarija).

Bolezni sečil:

- občasni: albuminurija, motnje odvajanja urina (dizurija in zadrževanje urina).

Splošne težave in spremembe na mestu dajanja:

- občasni: mrazjenje, bolečina v prsih.

Preiskave:

- občasni: povečanje vrednosti jetrnih transaminaz.

Opis izbranih neželenih učinkov

Čeprav v kliničnih preskušanjih niso opazili 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.
- Nadzor v obdobju trženja tramadola je pokazal redke primere sprememb učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri: alergijske reakcije z respiratornimi simptomi (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri: spremembe apetita, motna 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). Ti neželeni učinki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno občutke vznemirjenosti, občasno disfornija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost zmanjšana, občasno pa je povečana) ter spremembe v kognitivni in senzorični sposobnosti (npr. motnje odločanja in zaznavanja).
- Poročali so o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso ugotovili.
- Pojavijo se lahko odtegnitveni simptomi, podobni tistim, ki se pojavijo pri ukinitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, 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 osrednjega živčevja.
- Serotoninski sindrom (neznana pogostnost).

Paracetamol:

- Neželeni učinki paracetamola so redki, lahko pa se pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo poročila o krvnih diskrazijah, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso bili nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.
- Obstaja več poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroči hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj s snovmi, podobnimi varfarinu. V drugih študijah se protrombinski čas ni spreminjal.
- Poročali so o zelo redkih primerih hudih 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 Tramadol/paracetamol Teva je fiksna kombinacija učinkovin. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma z obema učinkovinama.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola:

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

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola:

Preveliko odmerjanje je še posebno zaskrbljujoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah kažejo kot bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko odpovedi jeter sledi encefalopatija, koma in smrt. Akutna odpoved ledvic z akutno tubularno nekrozo se lahko razvije tudi brez predhodne hude okvare jeter. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu. Pri odraslih, ki vzamejo 7,5-10 g paracetamola ali več, lahko pride do okvare jeter. Menijo, da se presežne količine toksičnega presnovka (ki se sicer v zadostni meri presnavlja z vezavo na glutation, kadar bolnik zaužije normalne odmerke paracetamola) ireverzibilno vežejo na jetno tkivo.

Urgentno zdravljenje:

- Takojšnja premestitev bolnika v specializirano enoto.
- Vzdrževanje dihalne in cirkulacijske funkcije.
- Pri prevelikem odmerjanju je treba pred začetkom zdravljenja čim prej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili plazemsko koncentracijo paracetamola in tramadola ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste je treba opraviti na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponoviti na vsakih 24 ur. Običajno opazamo povečane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki pa se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Praznjenje želodca s povzročitvijo bruhanja (kadar je bolnik pri zavesti) z draženjem ali z izpiranjem želodca.
- Začeti je treba s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja srčno-žilnega sistema; za preprečevanje dihalne depresije se uporablja nalokson; epileptične napade lahko obvladujemo z diazepamom.
- Tramadol se s hemodializo oziroma hemofiltracijo le minimalno izloča iz seruma, zato zdravljenje akutne zastrupitve s tramadolom/paracetamolom samo s hemodializo oziroma hemofiltracijo ni primerno za razstrupljanje.

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 treba vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je v zadnjih 4 urah zaužil približno 7,5 g ali več paracetamola, ali otroku, ki je zaužil ≥ 150 mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, izprati želodec.

Koncentracijo paracetamola v krvi je treba izmeriti več kot po 4 urah po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za nastanek okvare jeter (z nomogramom za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Morda bo potrebna peroralna aplikacija metionina ali intravenska aplikacija N-

acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Intravenska aplikacija NAC je najučinkovitejša, če zdravljenje začnemo v prvih 8 urah po zaužitju prevelikem odmerku. Vseeno pa je NAC treba uporabiti tudi, če je že preteklo prvih 8 ur po prevelikem odmerku in z njim 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 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: tramadol, kombinacije.

Oznaka ATC: N02AJ13 analgetiki – opiodi – opiodi v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki.

Tramadol je opiodni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Tramadol je čisti neselektivni agonist μ , δ in κ opiodnih receptorjev z večjo afiniteto za μ receptorje. Ostala mehanizma, ki prispevata k analgetičnemu učinku, sta zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina.

Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tudi v širokem razponu analgetičnih odmerkov, nima zaviralnega vpliva na dihanje. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na srčno-žilni sistem so običajno blagi. Menijo, da je učinkovitost tramadola od ene desetine do ene šestine učinkovitosti morfina.

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

Kombinacija tramadol/paracetamol je uvrščena na II. stopnjo analgetične lestvice WHO (*World health organisation*), zato jo mora zdravnik temu primerno uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Po enkratnem peroralnem zaužitju tablete tramadola in paracetamola (37,5 mg/325 mg) je največja plazemska koncentracija 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] in 4,2 μ g/ml (paracetamol) 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 ure, pri paracetamolu pa 2,5 ure. V okviru farmakokinetičnih študij na zdravih prostovoljcih po enkratnem in večkratnem peroralnem dajanju kombinacije tramadola/paracetamola niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov posamezne učinkovine v primerjavi s parametri učinkovin, uporabljenih ločeno.

Absorpcija

Racemat tramadola se po peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost enkratnega 100 mg odmerka je približno 75 %. Po večkratnem odmerjanju se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po zaužitju kombinacije tramadola/paracetamola je peroralna absorpcija paracetamola hitra in skoraj popolna, poteka pa predvsem v tankem črevesju. Največje vrednosti plazemske koncentracije paracetamola so dosežene eno uro po zaužitju in se ob sočasnem jemanju tramadola ne spremenijo.

Peroralno jemanje kombinacije tramadola/paracetamola skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na največjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola, zato se lahko kombinacija tramadola/paracetamola jemlje neodvisno od obrokov.

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

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

Tramadol se z O-demetilacijo (ki jo katalizira encimski sistem CYP2D6) presnavlja v presnovek M1 in preko N-demetilacije (ki jo katalizira CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja preko N-demetilacije in s konjugacijo z glukuronsko kislino. Zaviranje enega ali obeh izoenzimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov.

Plazemski razpolovni čas izločanja M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti in je še močnejši kot matična učinkovina. Plazemske koncentracije M1 so nekajkrat manjše od plazemske koncentracije tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih verjetno 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 terapevtske odmerke. Majhen delež (manj kot 4 %) se presnavlja s citokromom P450 v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe hitro detoksificira preko reducirane oblike glutathiona in se po konjugaciji s cisteinom in merkapturno kislino izloči v urin. Vseeno pa je pri obsežnem prevelikem odmerjanju količina tega presnovka povečana.

Izločanje

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S fiksno kombinacijo (tramadol in paracetamol) niso opravili predkliničnih študij, da bi ocenili njen kancerogeni ali mutageni učinek ali njene učinke na plodnost.

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

Kombinacija tramadola/paracetamola se je izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri podganah pri odmerku, toksičnem za mater (50 mg/kg tramadola in 434 mg/kg paracetamola), kar ustreza 8,3-kratnemu največjemu terapevtskemu odmerku za ljudi. Pri tem odmerku niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude toksične učinke pri materi (10 mg/kg tramadola in 87 mg/kg paracetamola oz. 25 mg tramadola/kg in 217 mg paracetamola/kg), niso privedli do toksičnih učinkov na zarodku ali plodu.

Rezultati standardnih testov mutagenosti niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega z jemanjem tramadola.

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

Študije s tramadolom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, povezano s toksičnostjo pri materi. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. Tramadol prehaja skozi posteljico. Po peroralnem jemanju tramadola v odmerkih do 50 mg/kg pri podganjih samcih in 75 mg/kg pri podganjih samicah niso opazili učinkov na plodnost.

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

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri odmerkih paracetamola, ki niso hepatotoksični. Študije na živalih in obsežne izkušnje pri ljudeh zaenkrat niso pokazale škodljivih vplivov na sposobnost razmnoževanja.

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
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
predgelirani koruzni škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijev/polietilenski dvojni trak ali
aluminijev-PVC/PVDC pretisni omot:

10, 20, 30, 40, 50 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/18/02434/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 3. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 5. 2022