SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Delxora 75 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 25 mg deksketoprofena (u obliku deksketoprofentrometamola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom K na jednoj strani i urezom na drugoj strani tablete. Dimenzije tableta: približno 13 mm x 8 mm.
Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko kratkotrajno liječenje umjerene do jake akutne boli u odraslih bolesnika u kojih se smatra da liječenje boli zahtijeva kombinaciju tramadola i deksketoprofena.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta (što odgovara 75 mg tramadolklorida i 25 mg deksketoprofena). Prema potrebi se mogu uzeti dodatne doze, s najmanjim intervalom između doziranja od 8 sati. Ukupna dnevna doza ne smije biti viša od tri filmom obložene tablete na dan (što odgovara 225 mg tramadolklorida i 75 mg deksketoprofena).
Delxora je namijenjena samo za kratkotrajnu primjenu, a liječenje treba strogo ograničiti na razdoblje u kojem su prisutni simptomi, a u svakom slučaju ne dulje od 5 dana. Treba razmotriti prijelaz na analgeziju jednom komponentom lijeka, u skladu s jačinom boli i odgovorom bolesnika na liječenje.

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe
Preporučena početna doza u starijih bolesnika je jedna filmom obložena tableta; prema potrebi se mogu uzeti dodatne doze, s najmanjim intervalom između doziranja od 8 sati i ne prelazeći ukupnu dnevnu dozu od 2 filmom obložene tablete (što odgovara 150 mg tramadolklorida i 50 mg deksketoprofena). Doziranje se može povisiti na maksimalno 3 filmom obložene tablete dnevno, kao što je preporučeno za opću populaciju, samo nakon što se utvrdi dobra opća podnošljivost. Dostupni podaci za bolesnike starije od 75 godina su ograničeni, stoga lijek Delxora u tih bolesnika treba uzimati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje funkcije jetre
Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre trebaju započeti terapiju smanjenim brojem doza (ukupna dnevna doza 2 filmom obložene tablete lijeka Delxora) te ih treba pozorno pratiti.

Delxora se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 60-89 ml/min) početna ukupna dnevna doza treba biti smanjena na 2 filmom obložene tablete lijeka Delxora (vidjeti dio 4.4).

Delxora se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤59 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Delxora u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Stoga se Delxora ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene
Peroralna primjena.
Lijek Delxora treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Uzimanje istodobno s hranom usporava brzinu apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2) te se za brži učinak tablete mogu uzeti najmanje 30 minuta prije obroka.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja
Prije početka liječenja lijekom Delxora, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija lijekom Delxora, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Treba uzeti u obzir kontraindikacije navedene za deksketoprofen i tramadol kao zasebne lijekove.

Deksketoprofen se ne smije primjenjivati u sljedećim slučajevima:
- preosjetljivost na deksketoprofen, bilo koji drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- bolesnici u kojih tvari sličnog djelovanja (npr. acetilsalicilatna kiselina ili drugi NSAIL-i) pospješuju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis ili uzrokuju polipe u nosu, urtikariju ili angioneurotski edem;
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tijekom liječenja ketoprofenom ili fibratima;
- bolesnici s aktivnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili bilo kakvom anamnezom gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije;
- bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u anamnezi, povezanima s prethodnom terapijom NSAIL-ima;
- bolesnici s kroničnom dispepsijom;
- bolesnici koji imaju druga aktivna krvarenja ili poremećaje krvarenja;
- bolesnici s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom;
- bolesnici s teškim zatajenjem srca;
- bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤59 ml/min);
- bolesnici s teško oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh C);
- bolesnici s hemoragijskom dijatezom i drugim poremećajima koagulacije;

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

- bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

Tramadol se ne smije primjenjivati u sljedećim slučajevima:
- preosjetljivost na tramadol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima;
- u bolesnika koji primaju MAO inhibitore ili su ih uzimali unutar posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5);
- u bolesnika s epilepsijom koja nije primjereno kontrolirana liječenjem (vidjeti dio 4.4);
- teška respiratorna depresija.

Delxora je kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je pridržavati se posebnih upozorenja i mjera opreza navedenih za deksketoprofen i tramadol kao zasebnih lijekova.

Deksketoprofen
Primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom alergijskih stanja.
Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu deksketoprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5).
Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sustav
Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija koja mogu biti smrtonosna zabilježena su kod svih NSAIL-a u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi. Ako se gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija pojave u bolesnika koji primaju deksketoprofen, liječenje treba prekinuti.
Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija veći je pri višim dozama NSAIL-a, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, osobito ako je bio zakompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih osoba.

Kao i kod svih NSAIL-a, treba se utvrditi postoji li ezofagitis, gastritis i/ili peptički ulkus u anamnezi, kako bi se osiguralo da su u potpunosti izliječeni prije početka liječenja deksketoprofenom. Bolesnike s gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnom bolešću u anamnezi treba nadzirati kako bi se utvrdile probavne smetnje, osobito gastrointestinalno krvarenje.
Bolesnicima s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) NSAIL-e treba davati s oprezom, jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8).
U tih bolesnika, kao i u onih u kojih je potrebno istodobno liječenje niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dalje u tekstu i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombinirano liječenje zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe).
Bolesnici s podacima o gastrointestinalnoj toksičnosti u anamnezi, osobito u starijoj dobi, trebaju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje), osobito u početnim fazama liječenja.
Preporučuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost primjene za bubrege
Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U tih bolesnika primjena NSAIL-a

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, zadržavanja tekućine i edema. Potreban je oprez i u bolesnika koji primaju diuretike ili u kojih može doći do hipovolemije, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.
Tijekom liječenja potrebno je osigurati dovoljan unos tekućine kako bi se spriječila dehidracija i mogućnost pridružene povećane bubrežne toksičnosti.

Kao i svi NSAIL-i, ovaj lijek može povećati ureu u plazmi i kreatinin. Kao i drugi inhibitori sinteze prostaglandina, može biti povezan s nuspojavama u bubrežnom sustavu, koje mogu dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijskog nefritisa, bubrežne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutnog zatajenja bubrega.

Sigurnost primjene za jetru
Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Kao i kod drugih NSAIL-a, može uzrokovati prolazan blagi porast nekih jetrenih parametara, te značajno povećanje aspartat transaminaze (AST), poznate i kao serumska glutamin-oksalooctena transaminaza (SGOT) te porast alanin transaminaze (ALT), poznate i kao serumska glutamin-piruvatna transaminaza (SGPT). U slučaju znatnog povećanja tih vrijednosti, liječenje se mora prekinuti.

Sigurnost primjene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav
U bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi potrebni su odgovarajući nadzor i savjetovanje, jer su zabilježeni zadržavanje tekućine i edem povezani s liječenjem NSAIL-ima. Poseban oprez potreban je u bolesnika sa srčanim bolestima u anamnezi, osobito onih koji su već imali epizode zatajenja srca, jer kod njih postoji povećan rizik od nastanka zatajenja srca.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena nekih NSAIL-a (osobito kod visokih doza i dugotrajne primjene) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka da bi se mogao isključiti takav rizik kod primjene deksketoprofena.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smiju se liječiti deksketoprofenom samo nakon pažljivog razmatranja. Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem).

Svi neselektivni NSAIL-i mogu inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja inhibicijom sinteze prostaglandina. Stoga se, u bolesnika koji primaju lijekove koji remete hemostazu, poput varfarina ili drugih kumarina ili heparina, ne preporučuje primjena deksketoprofena (vidjeti dio 4.5).

Slučajevi Kounisovog sindroma zabilježeni su kod bolesnika liječenih deksketoprofenom. Kounisov sindrom definira se kao skup kardiovaskularnih simptoma sekundarno uzrokovanih alergijskom reakcijom ili reakcijom preosjetljivosti koji su povezani sa suženjem koronarnih arterija i potencijalno može dovesti do infarkta miokarda.

Kožne reakcije
Vrlo rijetko su uz primjenu NSAIL-a zabilježene ozbiljne kožne reakcije, od kojih neke sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od takvih reakcija za bolesnika na samom početku liječenja, jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti mora se prekinuti primjena deksketoprofena.

Starije osobe
U starijih osoba postoji povećana učestalost nuspojava kod primjene NSAIL-a, osobito

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2). Ti bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom.
U starijih osoba veća je vjerojatnost da imaju oštećenu bubrežnu, kardiovaskularnu ili jetrenu funkciju (vidjeti dio 4.2).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija
Deksketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varičelama. Kada se ovaj lijek primjenjuje za ublažavanje bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi potraju ili se pogoršaju.
Iznimno, varičele mogu biti uzrok pojavi ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Zasad se ne može isključiti mogućnost da NSAIL-i pridonose pogoršanju tih infekcija. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu deksketoprofena u slučaju varičela.

Ostale informacije
Poseban oprez potreban je u bolesnika:
- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- s dehidracijom,
- neposredno nakon velikog operativnog zahvata.

U vrlo rijetkim slučajevima zabilježene su teške akutne reakcije preosjetljivosti (primjerice anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti na prve znakove teških reakcija preosjetljivosti nakon uzimanja deksketoprofena. Specijalizirano zdravstveno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Bolesnici s astmom u kombinaciji s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom imaju veći rizik od alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAIL-e u odnosu na ostalu populaciju. Primjena ovog lijeka može uzrokovati napade astme ili bronhospazam, osobito u osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL-e (vidjeti dio 4.3).

Deksketoprofen treba davati uz oprez bolesnicima koji boluju od hematopoetskih poremećaja, sistemskog eritemskog lupusa ili miješane bolesti vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Delxora u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Zbog toga se Delxora ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Tramadol
Tramadol se mora davati s osobitim oprezom bolesnicima ovisnicima, bolesnicima s ozljedama glave, šokom, smanjenom razinom svijesti nepoznatog uzroka, poremećajima respiratornog centra ili funkcije disanja ili povišenim intrakranijalnim tlakom.

Lijek se mora davati oprezno bolesnicima osjetljivim na opijate.

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s respiratornom depresijom ili ako se istodobno daju depresori SŽS-a (vidjeti dio 4.5) te pri znatnom prekoračenju preporučene doze (vidjeti dio 4.9), budući da se u tim situacijama ne može isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Zabilježeni su slučajevi pojave konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati primjenom doza tramadola većih od gornje granice maksimalne dnevne doze (400 mg).

Dodatno, tramadol može povećati rizik pojave napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag za pojavu napadaja (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s epilepsijom ili bolesnici skloni napadajima smiju se liječiti tramadolom samo u iznimnim okolnostima.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)
Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder,* OUD), mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Delxora. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Delxora može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Delxora i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Rizik istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova
Istodobna primjena lijeka Delxora i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s tim sedativima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Delxora sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba strogo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Serotoninski sindrom
Serotoninski sindrom, potencijalno po život opasno stanje, zabilježen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima ili tramadolom kao monoterapijom (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem
Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea,* CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a, ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

Adrenalna insuficijencija
Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izraziti umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Metabolizam putem CYP2D6
Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovaj nedostatak. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja opioidne toksičnosti. Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i nedostatak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i, u vrlo rijetkim slučajevima, biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bjelačka	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

Postoperativna primjena u djece
U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom
Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinička ispitivanja za ocjenu mogućeg utjecaja interakcija lijek-lijek na sigurnosni profil lijeka Delxora nisu provedena. Međutim, treba uzeti u obzir interakcije prijavljene pri primjeni deksketoprofena i tramadola kao zasebnih lijekova.

Deksketoprofen
Sljedeće interakcije općenito se odnose na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e):

Ne preporučuje se istodobna primjena
- Drugi NSAIL-i (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2), uključujući visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan): istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može zbog sinergijskog djelovanja povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.
- Antikoagulansi: NSAIL-i mogu pojačati djelovanje antikoagulansa, poput varfarina, zbog snažnog vezanja deksketoprofena na proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita te oštećenja gastroduodenalne sluznice. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

praćenje i praćenje laboratorijskih vrijednosti.
- Heparini: povećan rizik od krvarenja (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice). Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pomno kliničko praćenje i praćenje laboratorijskih vrijednosti.
- Kortikosteroidi: postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.
- Litij (opisan u kombinaciji s nekoliko NSAIL-a): NSAIL-i povećavaju razine litija u krvi, koje mogu postići toksične vrijednosti (smanjeno bubrežno izlučivanje litija). Stoga taj parametar zahtijeva praćenje tijekom početka, prilagođavanja i prestanka liječenja deksketoprofenom.
- Metotreksat korišten u visokim dozama od 15 mg/tjedan ili više: povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenja njegovog bubrežnog klirensa općenito uzrokovanog protuupalnim lijekovima.
- Hidantoini (uključujući fenitoin) i sulfonamidi: toksični učinci tih lijekova mogu se povećati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez
- Diuretici, inhibitori konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori), aminoglikozidni antibiotici i antagonisti receptora angiotenzina II: deksketoprofen može smanjiti djelovanje diuretika i antihipertenziva. U nekih bolesnika s ugroženom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s ugroženom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aminoglikozidnih antibiotika može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, koje je obično reverzibilno. U slučaju kombiniranog propisivanja deksketoprofena i diuretika osobito je važno osigurati da bolesnik bude primjereno hidriran, te je potrebno pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja, a zatim periodički. Istodobna primjena deksketoprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalijemije. Potrebno je pratiti koncentracije kalija u krvi (vidjeti dio 4.4).
- Metotreksat korišten u niskim dozama, manjim od 15 mg/tjedan: povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog njegovog smanjenog bubrežnog klirensa uzrokovanog općenito protuupalnim lijekovima. Tjedno praćenje krvne slike tijekom prvih tjedana primjene ove kombinacije. Pojačani nadzor u prisutnosti čak i blago oštećene bubrežne funkcije, kao i u starijih osoba.
- Pentoksifilin: povećani rizik od krvarenja. Pojačati kliničko praćenje i češće kontrolirati vrijeme krvarenja.
- Zidovudin: rizik od povećane toksičnosti za crvene krvne stanice zbog djelovanja na retikulocite, s teškom anemijom koja nastupa tjedan dana nakon početka NSAIL-a. Kontrolirati kompletnu krvnu sliku i broj retikulocita jedan do dva tjedna nakon početka liječenja NSAIL-om.
- Sulfonilureje: NSAIL-i mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilureja istiskivanjem s mjesta vezanja za proteine plazme.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir
- Beta-blokatori: liječenje NSAIL-ima može smanjiti njihov antihipertenzivni učinak zbog inhibicije sinteze prostaglandina.
- Ciklosporin i takrolimus: NSAIL-i mogu pojačati nefrotoksičnost zbog djelovanja učinaka posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tijekom kombinirane terapije mora se mjeriti bubrežna funkcija.
- Trombolitici: povećani rizik od krvarenja.
- Antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Probenecid: koncentracije deksketoprofena u plazmi mogu se povećati; toj interakciji uzrok može biti inhibitorni mehanizam na mjestu bubrežne tubularne sekrecije i glukuronske konjugacije, te zahtijeva prilagodbu doze deksketoprofena.
- Srčani glikozidi: NSAIL-i mogu povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
- Mifepriston: zbog teoretskog rizika da bi inhibitori sintetaze prostaglandina mogu promijeniti djelotvornost mifepristona, NSAIL-i se ne smiju uzimati 8-12 dana nakon primjene mifepristona.
  Ograničeni dokazi upućuju na to da istodobna primjena NSAIL-a na dan primjene

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na sazrijevanje vrata maternice ili kontraktilnost maternice i ne smanjuje kliničku učinkovitost medicinskog prekida trudnoće.
- Kinolonski antibiotici: podaci u životinja pokazuju da visoke doze kinolona u kombinaciji s NSAIL-ima mogu povećati rizik od razvoja konvulzija.
- Tenofovir: istodobna primjena s NSAIL-om može povisiti ureu u plazmi i kreatinin. Bubrežnu funkciju treba nadzirati kako bi se kontrolirao mogući sinergijski učinak na bubrežnu funkciju.
- Deferasiroks: istodobna primjena s NSAIL-ima može povisiti rizik gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pomno kliničko praćenje kada se deferasiroks kombinira s tim lijekovima.
- Pemetreksed: istodobna primjena s NSAIL-ima može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, stoga je potreban oprez kada se daju visoke doze NSAIL-a. U bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) istodobnu primjenu pemetrekseda s dozama NSAIL-a treba izbjegavati 2 dana prije i 2 dana nakon primjene pemetrekseda.

Tramadol

Ne preporučuje se istodobna primjena
- Tramadol se ne smije kombinirati s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori) (vidjeti dio 4.3). U bolesnika liječenih MAO inhibitorima u zadnjih 14 dana prije početka primjene opioida petidina primijećene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav, dišni i kardiovaskularni sustav. Iste interakcije s MAO inhibitorima ne mogu se isključiti tijekom primjene tramadola.
- Potreban je oprez pri primjeni tramadola istodobno s derivatima kumarina (npr. varfarin), zbog prijava povišenog međunarodnog normaliziranog omjera (eng. *International Normalised Ratio,* INR), s teškim krvarenjem i ekhimozama u nekih bolesnika.
- Ne preporučuje se istodobna primjena lijekova koji djeluju kao kombinacija agonista/antagonista opioidnih receptora (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) i tramadola, jer je teorijski moguće slabljenje analgetskog učinka čistog agonista.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez
- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal za izazivanje konvulzija kod selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag za pojavu napadaja (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoninski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Istodobna primjena opioida sa sedativnim lijekovima poput gabapentinoida (gabapentin i pregabalin), benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do, respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti, zbog aditivnog učinka na depresiju SŽS-a. Doza i duljina istodobne primjene treba biti ograničena (vidjeti dio 4.4).

Kombinacije koje treba uzeti u obzir
- Istodobna primjena tramadola s drugim lijekovima koji djeluju kao centralni depresori, ili s alkoholom, može pojačati učinke na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).
- Dosadašnji rezultati farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da pri istodobnoj ili ranijoj primjeni cimetidina (inhibitor enzima) pojava klinički značajnih interakcija nije vjerojatna.
- Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski učinak i skratiti trajanje djelovanja.
- U ograničenom broju ispitivanja je primjena antiemetika 5-HT3 antagonista ondanzetrona prije i nakon operativnih zahvata povećala potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.
- Druge djelatne tvari koje inhibiraju enzim CYP3A4, poput ketokonazola i eritromicina, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacijom), a vjerojatno i metabolizam farmakološki

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj takve interakcije nije ispitivan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nije bilo slučajeva trudnoće tijekom kliničkog razvoja tramadola/deksketoprofena. Sigurnosni profil tramadola/deksketoprofena tijekom trudnoće nije utvrđen kliničkim ispitivanjima spomenutim u ovom dijelu. Potrebno je uzeti u obzir podatke za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Deksketoprofen
Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja povećavaju zabrinutost zbog povećana rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je manje od 1%, do otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećana predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i embriofetalne smrtnosti. Dodatno, u životinja kojima je dan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogenetskog razdoblja uočena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije. Unatoč tome, ispitivanja deksketoprofena na životinjama nisu dokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena deksketoprofena može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, zabilježeno je suženje arterijskog voda nakon liječenja u drugom tromjesečju, od čega se većina povukla nakon prestanka liječenja.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:
- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremenim stezanjem/zatvaranjem arterijskog voda (*ductus arteriosus*) i plućnom hipertenzijom);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore).

U majki i novorođenčadi, na kraju trudnoće može doći do:
- mogućeg produljenja vremena krvarenja, antitrombocitnog učinka koji može nastati čak i pri primjeni vrlo malih doza;
- inhibicije kontrakcije maternice, što može rezultirati odgođenim ili produljenim porođajem.

Tramadol
Ispitivanja tramadola na životinjama pokazala su pri vrlo visokim dozama učinke na razvoj organa, osifikaciju i neonatalnu smrtnost.

Teratogeni učinci nisu primijećeni. Tramadol prolazi kroz posteljicu. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi.

Tramadol, primijenjen prije i tijekom poroda, ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može uzrokovati promjene frekvencije disanja koje obično nisu klinički značajne. Kronična primjena tijekom trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja novorođenčeta.

Uzimajući u obzir gore navedeno, Delxora je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Dojenje
Kontrolirana ispitivanja izlučivanja tramadola/deksketoprofena u majčino mlijeko nisu provedena. Treba uzeti u obzir podatke objavljene za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Deksketoprofen
Nije poznato izlučuje li se deksketoprofen u majčino mlijeko.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Tramadol
Tramadol i njegovi metaboliti nađeni su u malim količinama u majčinom mlijeku.

Otprilike 0,1% doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

S obzirom na gore navedeno, Delxora je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Kao i drugi NSAIL-i, primjena deksketoprofena može smanjiti plodnost žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju teškoća sa začećem ili koje prolaze pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene deksketoprofena.

4.7 Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Učinci poznati za pojedinačne komponente lijeka Delxora vrijede za fiksnu kombinaciju.

Deksketoprofen
Deksketoprofen ima slab ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, zbog moguće pojave omaglice ili pospanosti.

Tramadol
Čak i kada se uzima prema uputama, tramadol može imati učinke poput pospanosti i omaglice i time štetno djelovati na reakcije vozača i osoba koje rukuju strojevima.
To osobito vrijedi u kombinaciji s drugim psihotropnim lijekovima i alkoholom.

4.8 Nuspojave

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s lijekom u kliničkim ispitivanjima s tramadolom/deksketoprofenom, te nuspojave navedene u sažecima opisa svojstava lijeka za oralne formulacije deksketoprofena i tramadola prikazane su u tablici u nastavku, razvrstane prema organskim sustavima.

Učestalost je definirana kako slijedi:
- Vrlo često (≥ 1/10)
- Često (≥ 1/100 i < 1/10)
- Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
- Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
- Vrlo rijetko (< 1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA ORGANSKI SUSTAV	**Nuspojava**	**Frekvencija**		
		tramadol/ deksketoprofen	**deksketoprofen**	**tramadol**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitoza	Manje često		
	Neutropenija		Vrlo rijetko	
	Trombocitopenija		Vrlo rijetko	
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioedem)		Vrlo rijetko	Rijetko

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok		Vrlo rijetko	Rijetko
	Laringealni edem	Manje često	Rijetko	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Poremećaj apetita			Rijetko
	Smanjeni apetit		Rijetko	
	Hipoglikemija			Nepoznato
	Hipokalijemija	Manje često		
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost		Manje često	Rijetko
	Kognitivni poremećaj			Rijetko
	Konfuzno stanje			Rijetko
	Ovisnost			Rijetko
	Halucinacije			Rijetko
	Nesanica		Manje često	
	Promijenjeno raspoloženje			Rijetko
	Noćne more			Rijetko
	Psihotični poremećaj	Manje često		
	Poremećaj spavanja			Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Poremećaj koordinacije			Rijetko
	Omaglica	Često	Manje često	Vrlo često
	Epilepsija			Rijetko
	Glavobolja	Manje često	Manje često	Često
	Nevoljne kontrakcije mišića			Rijetko
	Parestezija		Rijetko	Rijetko
	Senzorni poremećaj			Rijetko
	Serotoninski sindrom			Nepoznato
	Somnolencija	Manje često	Manje često	Često
	Poremećaj govora			Nepoznato
	Sinkopa		Rijetko	Rijetko
	Tremor			Rijetko
Poremećaji oka	Zamagljen vid		Vrlo rijetko	Rijetko
	Midrijaza			Nepoznato
	Mioza			Rijetko
	Periorbitalni edem	Manje često		
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus		Vrlo rijetko	
	Vrtoglavica	Manje često	Manje često	
Srčani poremećaji	Bradikardija			Rijetko
	Palpitacije		Manje često	Manje često
	Tahikardija	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Kounisov sindrom		Nepoznato	
Krvožilni poremećaji	Cirkulatorni kolaps			Manje često
	Crvenilo uz osjećaj vrućine		Manje često	
	Hipertenzivna kriza	Manje često		
	Hipotenzija	Manje često	Vrlo rijetko	
	Ortostatska hipotenzija			Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Bradipneja		Rijetko	
	Bronhospazam		Vrlo rijetko	
	Dispneja		Vrlo rijetko	Rijetko
	Respiratorna depresija			Manje često
	Štucavica			Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Nelagoda u abdomenu			Manje često
	Distenzija abdomena	Manje često		Manje često
	Bol u abdomenu		Često	
	Konstipacija	Manje često	Manje često	Često
	Proljev		Često	Manje često

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

	Suha usta		Manje često	Često
	Dispepsija	Manje često	Često	
	Flatulencija		Manje često	
	Gastritis		Manje često	
	Iritacija probavnog sustava		Manje često	
	Mučnina	Često	Često	Vrlo često
	Pankreatitis		Vrlo rijetko	
	Krvarenje peptičkog ulkusa		Rijetko	
	Perforacija peptičkog ulkusa		Rijetko	
	Peptički ulkus		Rijetko	
	Dizanje želuca			Manje često
	Povraćanje	Često	Često	Često
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis		Rijetko	
	Hepatocelularno oštećenje		Rijetko	
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima, uključujući abnormalne nalaze jetrene funkcije i povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne		Rijetko	
	Edem lica	Manje često	Vrlo rijetko	
	Hiperhidroza	Manje često	Rijetko	Često
	Reakcija fotoosjetljivosti		Vrlo rijetko	
	Pruritus		Vrlo rijetko	Manje često
	Osip		Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom		Vrlo rijetko	
	Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)		Vrlo rijetko	
	Urtikarija	Manje često	Rijetko	Manje često
	Fiksna erupcija uzrokovana lijekom		Nepoznato	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u leđima		Rijetko	
	Slabost			Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Dizurija			Rijetko
	Hematurija	Manje često		
	Poremećaj mokrenja			Rijetko
	Nefritis		Vrlo rijetko	
	Nefrotski sindrom		Vrlo rijetko	
	Poliurija		Rijetko	
	Akutno zatajenje bubrega		Rijetko	
	Retencija urina			Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Poremećaj menstrualnog ciklusa		Rijetko	
	Poremećaj prostate		Rijetko	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	Astenija	Manje često	Manje često	
	Zimica	Manje često	Manje često	
	Nelagoda	Manje često		
	Abnormalni osjećaj	Manje često		

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

primjene	Sindrom ustezanja lijeka (agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi: rijetko; napadaji panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi SŽS-a, tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja			Rijetko/vrlo rijetko
	Umor		Manje često	Često
	Malaksalost		Manje često	
	Periferni edem		Rijetko	
	Bol		Manje često	
Pretrage	Povišeni krvni tlak	Manje često	Rijetko	Rijetko
	Povišena alkalna fosfataza u krvi	Manje često		
	Povišena laktat dehidrogenaza u krvi	Manje često		

Opis odabranih nuspojava

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Delxora može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, dozi i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

Deksketoprofen-tramadol

U kliničkim ispitivanjima najčešće primijećene nuspojave bile su povraćanje, mučnina i omaglica (2,9%, 2,7% odnosno 1,1% bolesnika).

Deksketoprofen

Gastrointestinalne nuspojave: Najčešće zapaženi štetni događaji su gastrointestinalne naravi. Mogu se pojaviti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnova bolest (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi). S manjom učestalošću je zabilježen gastritis. Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Kao i kod drugih NSAIL-a, mogu se javiti sljedeće nuspojave: aseptični meningitis, koji se pretežno može javiti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom ili mješovitom bolešću vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija i, rijetko, agranulocitoza i medularna hipoplazija).

Bulozne reakcije, uključujući Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vrlo rijetko).

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da uporaba nekih NSAIL-a (osobito kod visokih doza i dugotrajna liječenja) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Tramadol

Najčešće prijavljivane nuspojave tramadola su mučnina i omaglica i obje se javljaju u više od 10% bolesnika.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju drugi lijekovi s centralnim depresivnim učinkom (vidjeti dio 4.5), može nastupiti respiratorna depresija.

Prijavljeno je pogoršanje astme, premda uzročna povezanost nije ustanovljena.

Epileptiformne konvulzije se uglavnom javljaju nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog uzimanja lijekova koji mogu sniziti prag za pojavu napadaja ili sami induciraju cerebralne konvulzije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Mogu se javiti simptomi reakcije ustezanja slični onima koji se javljaju tijekom ustezanja od opijata: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi.

Ostali simptomi zabilježeni vrlo rijetko pri prekidu primjene tramadola uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajene simptome SŽS-a (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Potrebno je uzeti u obzir podatke prijavljene za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Simptomi

Deksketoprofen
Simptomatologija nakon predoziranja deksketoprofenom nije poznata.
Lijekovi koji sadrže deksketoprofen izazvali su gastrointestinalne (povraćanje, anoreksija, bol u abdomenu) i neurološke (somnolencija, vrtoglavica, dezorijentacija, glavobolja) poremećaje.

Tramadol
Pri predoziranju tramadolom javljaju se, načelno, jednaki simptomi kao i pri predoziranju drugim analgeticima centralnog djelovanja (opioidi). To posebno uključuje miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

Zbrinjavanje

Deksketoprofen
Ako se lijek uzme zabunom ili se uzme prevelika doza, treba odmah započeti simptomatsko liječenje prema kliničkom stanju bolesnika. Ako odrasla osoba ili dijete unese dozu veću od 5 mg/kg, u roku od sat vremena potrebno je dati aktivni ugljen. Deksketoprofen se može ukloniti dijalizom.

Tramadol
Održavati dišni sustav prohodnim (i izbjegavati aspiraciju), održavati disanje i cirkulaciju, ovisno o simptomima. Antidot za respiratornu depresiju je nalokson. U ispitivanjima na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U tom slučaju treba intravenski primijeniti diazepam.
U slučaju oralne intoksikacije preporučuje se gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom unutar dva sata nakon uzimanja tramadola.

Tramadol se može odstraniti dijalizom, ali se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije tramadolom samo pomoću hemodijalize ili hemofiltracije nije primjereno za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima, ATK oznaka: N02AJ14.

Mehanizam djelovanja
Deksketoprofen je trometaminska sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim svojstvima, koji pripada skupini nesteroidnih protuupalnih lijekova (M01AE).

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova povezan je sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom puta ciklooksigenaze. Odnosno, dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperokside, PGG_2 i PGH_2, koji stvaraju prostaglandine PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ i PGD_2, kao i prostaciklin PGI_2 i tromboksane (TxA_2 i TxB_2). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi zahvatiti druge upalne medijatore, poput kinina, uzrokujući neizravno djelovanje koje bi bilo dodatno na izravno djelovanje.

Deksketoprofen se pokazao kao inhibitor aktivnosti COX-1 i COX-2 u pokusnih životinja i ljudi.

Tramadolklorid je sintetski opioidni analgetik centralnog djelovanja. To je neselektivni, parcijalni agonist μ-, δ- i κ-opioidnih receptora, s većim afinitetom za μ-receptore. Opioidna aktivnost rezultat je vezanja matične tvari niskim afinitetom i vezanja O-demetiliranog metabolita M1 višim afinitetom na μ-opioidne receptore. U životinjskih se modela M1 pokazao do 6 puta jačim od tramadola u postizanju analgezije te 200 puta potentnijim u vezanju na μ-opioidne receptore.
Tramadolom inducirana analgezija samo se djelomice antagonizirala opijatnim antagonistom naloksonom u nekoliko testova provedenih u životinja. Relativni doprinos tramadola i M1 analgeziji u čovjeka ovisi o koncentraciji svakog od tih spojeva u plazmi.

Pokazalo se da tramadol inhibira ponovnu pohranu norepinefrina i serotonina *in vitro*, kao što to čine i neki drugi opioidni analgetici. Ti mehanizmi mogu neovisno pridonositi ukupnom analgetskom profilu tramadola.

Tramadol ima antitusični učinak. Za razliku od morfina, tramadol unutar širokog raspona analgetskih doza ne izaziva respiratornu depresiju. Slabiji je učinak i na gastrointestinalni motilitet. Učinci na kardiovaskularni sustav su blagi. Navodi se da je potentnost tramadola 1/10 (jednu desetinu) do 1/6 (jednu šestinu) potentnosti morfina.

Farmakodinamički učinci
Neklinička ispitivanja pokazala su sinergističku interakciju između djelatnih tvari u modelima akutne i kronične upale te upućuju na to da se djelotvorna analgezija može postići nižim dozama svake od djelatnih tvari.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Klinička ispitivanja provedena na nekoliko modela umjerene do jake nociceptivne boli (uključujući zubobolju, somatsku bol i visceralnu bol) pokazala su učinkovito analgetsko djelovanje tramadola/deksketoprofena.

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama i višekratnim dozama u 606 bolesnica s umjerenom do jakom boli nakon abdominalne histerektomije, srednje dobi 47,6 godina (raspon od 25 do 73 godina), analgetska djelotvornost kombinacije u usporedbi s

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

pojedinačnim komponentama ocjenjivala se razlikom u srednjim vrijednostima jačine boli u intervalu od 8 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka ($SPID_8$), s tim da je intenzitet boli mjeren vizualnom analognom skalom od 100 mm (VAS). Viša vrijednost SPID-a ukazuje na bolje ublažavanje boli. Liječenje tramadolom/deksketoprofenom rezultiralo je analgetskim učinkom značajno većim od onog postignutog pojedinačnim komponentama u jednakoj dozi (deksketoprofen 25 mg) ili u višoj dozi (tramadol 100 mg), te su dobiveni sljedeći rezultati: tramadol/deksketoprofen (241,8), deksketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Tijekom prvih 8 sati nakon primjene tramadola/deksketoprofena, bolesnici su prijavili značajno niži intenzitet boli (engl. *Pain Intensity*, PI) (srednji PI-VAS=33,6) sa statistički značajnom ($p<0,0001$) razlikom u odnosu na deksketoprofen 25 mg (srednji PI-VAS=42,6) i tramadol 100 mg (srednji PI-VAS=42,9). Superiorna analgezija također je pokazana tijekom 56 sati nakon ponovljenih doza primijenjenih u skladu sa shemom doziranja u ITT populaciji u kojoj su isključeni bolesnici koji nisu primili aktivni lijek kao prvu pojedinačnu dozu, sa statistički značajnom ($p<0,0001$) razlikom između tramadola/deksketoprofena i deksketoprofena 25 mg (-8,4) odnosno tramadola 100 mg (-5,5).

Bolesnici liječeni tramadolom/deksketoprofenom su za kontrolu boli trebali lijek za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*) (11,8% bolesnika u usporedbi s 21,3% ($p=0,0104$) i 21,4% ($p=0,0097$) uz deksketoprofen 25 mg odnosno tramadol 100 mg). Kada se uzme u obzir utjecaj lijeka za brzo ublažavanje simptoma, superioran analgetski učinak tramadola/deksketoprofena u ponovljenoj primjeni tijekom 56 sati postaje očitiji, postižući razliku u PI-VAS-u u korist tramadol/deksketoprofen u odnosu na deksketoprofen (-11,0) i tramadol (-9,1) sa statističkom značajnošću od $p=<0,0001$.

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama i višekratnim dozama u 641 bolesnika s umjerenom do jakom boli nakon totalne artroplastike kuka, srednje dobi 61,9 godina (raspon od 29 do 80 godina), analgetska djelotvornost kombinacije u usporedbi s pojedinačnim komponentama ocjenjivala se tijekom 8 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka ($SPID_8$). Liječenje tramadolom/deksketoprofenom rezultiralo je analgetskim učinkom značajno većim od onog postignutog pojedinačnim komponentama u jednakoj dozi (deksketoprofen 25 mg) ili višoj dozi (tramadol 100 mg); tramadol/deksketoprofen (246,9), deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Tijekom prvih 8 sati nakon primjene tramadola/deksketoprofena, bolesnici su prijavili značajno niži intenzitet boli (engl. *Pain Intensity*, PI) (srednji PI-VAS=26,3) sa statistički značajnom ($p<0,0001$) razlikom u odnosu na deksketoprofen 25 mg (srednji PI-VAS=33,6) i tramadol 100 mg (srednji PI-VAS=33,7).

Superiorna analgezija također je pokazana tijekom 56 sati nakon ponovljenih doza primijenjenih u skladu sa shemom doziranja u ITT populaciji u kojoj su isključeni bolesnici koji nisu primili aktivni lijek kao prvu pojedinačnu dozu, sa statistički značajnom ($p<0,0001$) razlikom između tramadola/deksketoprofena i deksketoprofena 25 mg (-8,1) odnosno tramadola 100 mg (-6,3).

Hitne lijekove za kontrolu boli bilo je potrebno 15,5% bolesnika koji su uzimali tramadol/deksketoprofen, u usporedbi s 28,0% ($p=0,0017$) i 25,2% ($p=0,0125$) pod dozom deksketoprofena od 25 mg i tramadolom 100 mg. Kada se uzme u obzir utjecaj primjene lijekova za hitnu pomoć, superiorni analgetski učinak tramadola/deksketoprofena u ponovljenoj primjeni tijekom 56 sati postaje očitiji, postižući statističku ($p=<0,0001$) razliku u PI-VAS-u koji favorizira tramadol/deksketoprofen u odnosu na deksketoprofen (-10,4) i tramadol (-8,3).

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s tramadolom/deksketoprofenom u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju umjerene do jake akutne boli (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena deksketoprofena i tramadola nije u zdravih ispitanika utjecala na farmakokinetičke parametre bilo koje komponente.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

U normalnih zdravih odraslih osoba vršne se koncentracije deksketoprofena i tramadola u plazmi postižu za oko 30 minuta (raspon od 15 do 60 minuta), odnosno 1,6 do 2 sata.

Deksketoprofen

Apsorpcija
U ljudi se nakon peroralne primjene deksketoprofena, C_{max} postiže za 30 minuta (raspon od 15 do 60 min). Pri uzimanju istodobno s hranom AUC se ne mijenja, no C_{max} deksketoprofena se smanjuje, a njegova apsorpcije odgađa (produžen t_{max}).

Distribucija
Vrijednosti poluvijeka distribucije i poluvijeka eliminacije deksketoprofena su 0,35 odnosno 1,65 sati. Kao i kod drugih lijekova koji se većim dijelom vežu na proteine plazme (99%) i njihov je srednji volumen distribucije manji od 0,25 l/kg.

U farmakokinetičkim ispitivanjima višekratnih doza zapaženo je da se vrijednost AUC nakon zadnje primjene nije razlikovala od one dobivene nakon jednokratne doze, što pokazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija
Nakon primjene deksketoprofena, u urinu se nađe samo S-(+) enantiomer, što pokazuje da u ljudi nema pretvorbe u R-(-) enantiomer. Glavni put eliminacije deksketoprofena je konjugacija s glukuronidima i potom izlučivanje putem bubrega.

Tramadol

Apsorpcija
Nakon oralne primjene apsorbira se više od 90% tramadola. Srednja apsolutna bioraspoloživost je približno 70%, bez obzira na istodobni unos hrane.

Razlika između apsorbiranog i nemetaboliziranog dostupnog tramadola vjerojatno je posljedica slabog učinka prvog prolaska. Učinak prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi najviše 30%.

Tramadol ima visoki afinitet prema tkivu ($V_{d,\beta}$=203±40l). Vezanje na proteine iznosi 20%.

Nakon jednokratne oralne doze tramadola 100 mg u kapsulama ili tabletama u mladih zdravih dobrovoljaca, mjerljive koncentracije u plazmi nađene su za oko 15 do 45 minuta, uz srednji C_{max} od 280 do 208 µg/l i T_{max} od 1,6 do 2 sata.

Distribucija
Tramadol prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i posteljicu. U majčinom mlijeku nađene su vrlo male količine tvari i njenog O-dezmetil derivata (0,1% odnosno 0,02% primijenjene doze).

Biotransformacija
U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom, te konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki djelatan. Između drugih metabolita postoje znatne interindividualne kvantitativne razlike. Do sada je u urinu nađeno jedanaest metabolita. Ispitivanja u životinja pokazala su da je O-dezmetiltramadol 2-4 puta potentniji od matičnog spoja. Njegov poluvijek $t_{½\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 h (raspon 5,4-9,6 h) i približno je jednak onom tramadola.

Inhibicija jedne ili obiju vrsta izoenzima citokroma P450, CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u metabolizam tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegova aktivnog metabolita.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Eliminacija
Poluvijek eliminacije $t_{½\beta}$ je približno 6 sati, bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina on može biti produžen približno za faktor 1,4.

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno izlučivanje u urin iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene jetrene ili bubrežne funkcije, poluvijek se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre utvrđene su vrijednosti poluvijeka eliminacije od 13,3 ± 4,9 h (tramadol) i 18,5 ± 9,4 h (O-dezmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju, 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 ml/min) vrijednosti su iznosile 11 ± 3,2 h odnosno 16,9 ± 3 h, a u ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

Linearnost/nelinearnost
Farmakokinetički profil tramadola u rasponu terapijskih doza je linearan.

Odnos između serumskih koncentracija i analgetskog učinka ovisan je o dozi, no u izoliranim slučajevima znatno varira. Serumske koncentracije od 100 do 300 ng/ml obično su djelotvorne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija tramadolklorida i deksketoprofena
Neklinički podaci o ovoj kombinaciji ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.
Kombinacija deksketoprofena i tramadola nije značajno utjecala na kardiovaskularni sustav pri ocjenjivanju testovima *in vitro* i *in vivo*. Slabiji učinak na gastrointestinalni prolaz zamijećen je kod kombinacije u odnosu na tramadol sam.
Ispitivanje kronične toksičnosti u štakora u trajanju od 13 tjedana pokazalo je razinu izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) od 6 mg/kg/dan za deksketoprofen i 36 mg/kg/dan za tramadol (najviše ispitivane doze) pri pojedinačnoj primjeni ili u kombinaciji (što odgovara izloženosti, prema AUC-u, pri kojoj nisu opaženi štetni učinci koja je nakon pojedinačnih doza 25,10 odnosno 1,38 puta veća od izloženosti deksketoprofenu odnosno tramadolu u ljudi nakon pojedinačne kliničke doze od 25 mg deksketoprofena i 75 mg tramadola).
Nisu zamijećene nove toksičnosti, različite od onih ranije opisanih za deksketoprofen ili tramadol.

Deksketoprofen
Neklinički podaci za deksketoprofen ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i imunofarmakologije. Ispitivanja kronične toksičnosti u miševa i majmuna pokazala su razinu izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (NOAEL) od 3 mg/kg/dan. Glavni štetni učinci zamijećeni pri visokim dozama bili su gastrointestinalne erozije i ulceracije, čiji je razvoj bio ovisan o dozi.

Tramadol
Pri ponovljenoj oralnoj i parenteralnoj primjeni tramadola tijekom 6 do 26 tjedana u štakora i pasa, te oralnoj primjeni tijekom 12 mjeseci u pasa, hematološkim, kliničko-kemijskim ni histološkim pretragama nisu nađeni pokazatelji promjena povezanih s djelatnom tvari. Manifestacije povezane sa središnjim živčanim sustavom javile su se samo nakon visokih doza, znatno većih od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije i slabiji prirast težine. Štakori i psi tolerirali su oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine, bez ikakve reakcije.
U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan naviše imale toksične učinke u ženki te su povećale neonatalnu smrtnost. U potomstva se javila retardacija u obliku poremećaja okoštavanja i odgođenog otvaranja vagine i očiju. Nije bilo učinaka na plodnost mužjaka. Pri višim dozama (od 50 mg/kg/dan naviše) u ženki je zamijećena niža stopa graviditeta. U kunića su se toksični učinci očitovali u ženki pri dozama od 125 mg/kg naviše te su zamijećene anomalije kostura u mladunčadi.
U nekim sustavima testiranja *in vitro* bilo je znakova mutagenih učinaka. U ispitivanjima *in vivo* tih

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

učinaka nije bilo.
Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol se može klasificirati kao nemutagen.
Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadolklorida provedena su u štakora i miševa. Ispitivanje u štakora nije pokazalo bilo kakav porast incidencije tumora povezan s djelatnom tvari. U ispitivanju u miševa zamijećen je porast incidencije adenoma jetrenih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, neznačajan porast, pri dozi od 15 mg/kg naviše), te porast plućnih tumora u ženki pri svim ispitivanim dozama (značajan, ali neovisan o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica
poli(vinilni alkohol) (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//papir/Al): 10, 15, 20, 30 i 50 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 15, 20, 30 i 50 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Perforirani blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC//papir/Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 i 50 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.
Perforirani blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC//Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 i 50 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-440301199

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. veljače 2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

4. studenog 2026.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO