

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ZALDIAR 37,5 mg / 325 mg šumeće tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna šumeća tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna šumeća tableta sadrži 7,8 mmol (ili 179,4 mg) natrija (u obliku natrijevog citrata, natrijevog hidrogenkarbonata i saharinnatrija).

Jedna šumeća tableta sadrži 0,4 mg sunset yellow.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeća tableta

Bjelkasta do neznatno roza tableta s točkama drugih boja, okruglog oblika, plosnata s kosim rubovima, promjera 20,0 - 20,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Zaldiar šumeće tablete su indicirane za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli.

Primjena lijeka Zaldiar mora biti ograničena na bolesnike kod kojih se smatra da umjerena ili jaka bol zahtijeva primjenu kombinacije tramadolklorida i paracetamola (vidjeti također dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Primjena lijeka Zaldiar mora biti ograničena na bolesnike kod kojih se smatra da umjerena ili jaka bol zahtijeva primjenu kombinacije tramadolklorida i paracetamola.

Doza lijeka treba biti individualno prilagođena svakom bolesniku ponaosob, uzimajući u obzir intenzitet boli i odgovor bolesnika.

Preporučena početna doza su 2 šumeće tablete (ekvivalent od 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola). Dodatna doza može se uzeti po potrebi, ne uzimajući više od 8 tableta dnevno (ekvivalent od 300 mg tramadolklorid i 2600 mg paracetamola).

Intervali doziranja ne smiju biti kraći od 6 sati.

Zaldiar se ni pod kojim okolnostima ne smije primjenjivati duže nego što je to apsolutno potrebno (vidjeti dio 4.4). Ukoliko je, s obzirom na prirodu i težinu bolesti, potrebno ponovljeno ili dugotrajno liječenje lijekom Zaldiar, potrebno je redovito i pažljivo nadzirati bolesnika (uz prekide liječenja, kad je to moguće) kako bi se utvrdila potreba za daljnjim liječenjem.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Zaldiar u djece mlađe od 12 godina nije utvrđena. Stoga se ne preporuča primjena u bolesnika mlađih od 12 godina.

Stariji bolesnici

Primjenjuje se uobičajena doza, iako je zabilježeno kako je u bolesnika starijih od 75 godina poluvijek eliminacije tramadolklorida nakon oralnog uzimanja bio povećan za 17%. Zbog toga se, ukoliko je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog prisutnosti tramadolklorida, primjena lijeka Zaldiar se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/ min).

Kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina između 10 i 30 ml/ min), intervali doziranja se moraju produžiti na 12 sati.

Kako se tramadolklorid uklanja vrlo polagano hemodijalizom ili hemofiltracijom, obično nije potrebna primjena Zaldiaara nakon dijalize u cilju postizanja analgezije.

Oštećenje funkcije jetre

Zaldiar se ne primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.3). Kod umjerenog oštećenja funkcije jetre treba pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta.

Šumeće tablete treba uzimati otopljene u čaši pitke vode.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima sa središnjim djelovanjem, opioidima ili psihotropnim lijekovima;
- primjena kod bolesnika koji uzimaju MAO-inhibitore ili unutar dva tjedna nakon prestanka njihove primjene (vidjeti dio 4.5);
- teško oštećenje funkcije jetre;
- epilepsija koja nije kontrolirana lijekovima (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 8 tableta. Kako bi se izbjeglo predoziranje zbog nepažnje, bolesnike treba savjetovati da ne prekorače preporučenu dozu i da istodobno sa Zaldiarom ne uzimaju ni jedan drugi lijek koji sadrži paracetamol (uključujući OTC preparate) ili tramadolklorid, bez savjeta liječnika.

Primjena lijeka Zaldiar se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/ min).

Lijek Zaldiar se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.3). U bolesnika koji boluju od necirotične alkoholne bolesti jetre, opasnost od predoziranja paracetamolom je veća. Kod umjerenog oštećenja funkcije jetre treba pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja.

Primjena lijeka Zaldiar se ne preporučuje kod teške insuficijencije dišnog sustava.

Tramadolklorid nije prikladan kao zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadolklorid ne može potisnuti simptome prestanka uzimanja morfina.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadolklorid u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza. Dodatno, tramadolklorid može povećati rizik od napadaja u bolesnika koji uzimaju drugi lijek koji snižava prag napadaja (vidjeti dio 4.5). Osobe koje boluju od epilepsije, ili osobe koje su sklone napadajima, smiju se liječiti tramadolkloridom samo ako je to neophodno.

Ne preporuča se istodobna primjena opioidnih agonista - antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (vidjeti dio 4.5).

Posebne mjere opreza pri uporabi

Može se razviti tolerancija, psihička i fizička ovisnost, osobito nakon dugotrajne primjene. Trebalo bi redovito provjeriti kliničku potrebu za analgetskim liječenjem (vidjeti dio 4.2). Kod bolesnika ovisnih o opioidima i onih s anamnezom zlorabe lijekova ili ovisnosti, liječenje bi se trebalo provoditi u kratkom vremenskom razdoblju i pod strogim nadzorom liječnika.

Lijek Zaldiar se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika s povredom glave, s bolestima žuči, u stanju šoka, poremećaja svijesti nepoznata uzroka, poremećaja respiratornog centra ili respiratorne funkcije ili povećanog intrakranijalnog tlaka.

Predoziranje paracetamolom može kod nekih bolesnika izazvati hepatotoksičnost.

Simptomi ustezanja slični onima koji se javljaju prilikom ustezanja opioidima mogu se čak pojaviti i u terapijskim dozama i prilikom kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja. Rijetko su zabilježeni i slučajevi ovisnosti i zlorabe (vidjeti dio 4.8).

U jednom je ispitivanju zabilježeno da primjena tramadolklorida tijekom opće anestezije s enfluranom i dušik oksidom povećava intraoperativni opoziv. Primjenu tramadolklorida tijekom laganih stupnjeva anestezije treba izbjegavati dok ne budu dostupne dodatne informacije.

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 ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak 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.

Bojilo Sunset yellow E 110 može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži 179,4 mg natrija po dozi, što odgovara 8,97% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna primjena s:

- Neselektivnim MAO-inhibitorima

Rizik od serotoninskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.

- Selektivnim MAO-inhibitorima tip A

Ekstrapolacija podataka o neselektivnim MAO- inhibitorima

Rizik od serotoninskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.

- Selektivnim MAO-inhibitorima tip B

Središnji ekscitacijski simptomi koji podsjećaju na serotoninski sindrom: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma.

U slučaju nedavne primjene MAO-inhibitora, treba proći barem 2 tjedna prije početka uzimanja tramadolklorida.

Ne preporučuje se istodobna primjena s:

- Alkoholom

Alkohol povećava sedativni efekt opioidnih analgetika. Upravljanje vozilima ili strojevima može biti opasno zbog utjecaja na budnost. Treba izbjegavati unos alkoholnih pića i lijekova koji sadržavaju alkohol.

- Karbamazepinom i drugim induktorima enzima

Rizik od smanjenog djelovanja i skraćenja vremena djelovanja zbog smanjenih koncentracija tramadolklorida u plazmi.

- Opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)

Smanjenje analgetskog djelovanja kompetitivnim blokiranjem receptora, s rizikom pojave sindroma apstinencije.

Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu u sljedećim slučajevima:

- Tramadolklorid može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja (kao bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

- Istodobna primjena tramadolklorida s drugim serotoninergičnim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI), MAO-inhibitori (vidjeti dio 4.3), triciklički antidepressivi i mirtazapin mogu uzrokovati serotoninisku toksičnost. Moguć je serotoniniski sindrom ukoliko se primijeti:

- spontani klonus
- inducibilni ili okularni klonus s agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura veća od 38°C i inducibilni ili okularni klonus.

Prestanak uzimanja serotoninergičnih lijekova obično brzo donosi poboljšanje. Primjena lijekova ovisi o prirodi i težini simptoma.

- Drugi opioidni derivati (uključujući antitusike i lijekove u supstitucijskoj terapiji odvikavanja), benzodiazepini i barbiturati

Povećan je rizik od depresije disanja koji može biti fatalan u slučajevima predoziranja.

- Drugi lijekovi s depresivnim djelovanjem na SŽS, kao što su drugi opioidni lijekovi (uključujući antitusike i lijekove u supstitucijskoj terapiji odvikavanja), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativi antidepressivi, sedativi antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivni lijekovi sa središnjim djelovanjem, talidomid i baklofen.

Ovi lijekovi mogu povećati središnju depresiju. Upravljanje vozilima ili strojevima može biti opasno zbog utjecaja na budnost.

- Tijekom istodobnog liječenja tramadolkloridom i derivatima kumarina (npr. varfarinom), periodički je potrebno provesti procjenu protrombinskog vremena jer je zabilježeno da je u nekih bolesnika došlo do povećanja vrijednosti INR-a.

- Drugi lijekovi poznati kao inhibitori enzimskog sustava CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadolklorida (N-demetilacija), a vjerojatno također i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost takve interakcije nije ispitivana.

- U ograničenome broju ispitivanja kod bolesnika s postoperativnom boli bila povećana potreba za tramadolkloridom usljed predoperativne ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT₃.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom da je lijek Zal diar fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadržava tramadolklorid, ne smije se koristiti tijekom trudnoće.

Paracetamol

Dostupni podaci u trudnica ne ukazuju na malformativne učinke ili feto/neonatalnu toksičnost. Ukoliko je klinički indicirano, paracetamol se može primjenjivati tijekom trudnoće, ali u najnižoj učinkovitoj dozi i tijekom najkraćeg mogućeg vremena trajanja i uz najmanju učestalost primjene.

Tramadolklorid

Tramadolklorid se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnica.

Ako se tramadolklorid koristi prije ili za vrijeme poroda ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može izazvati promjene u minutnom volumenu disanja koje obično nisu klinički značajne.

Dugotrajna primjena tijekom trudnoće može izazvati sindrome ustezanja kod novorođenčadi nakon poroda kao posljedica navikavanja.

Dojenje

S obzirom da je lijek Zal diar fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadržava tramadol klorid, ne smije se koristiti tijekom dojenja.

Paracetamol

Paracetamol se izlučuje u majčinu mlijeku, ali ne u klinički značajnim količinama.

Dostupni podaci ne kontraindiciraju primjenu lijekova koji sadrže samo paracetamol tijekom dojenja.

Tramadol klorid

Otpriblike 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.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tramadol klorid može uzrokovati pospanost ili vrtoglavicu, što može biti pojačano ako se uzima istodobno s alkoholom ili drugim depresorima SŽS. Ako se to dogodi, bolesnik ne smije upravljati vozilima ili strojevima.

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave, koje su se javile za vrijeme kliničkih studija provedenih s kombinacijom paracetamol/tramadol klorid, bile su mučnina, vrtoglavica i pospanost, a javile su se u više od 10% bolesnika.

Nuspojave su navedene su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA- klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Nepoznato	hipoglikemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	smetenost, promjene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforija, poremećaji spavanja
	Manje često	depresija, halucinacije, noćne more, amnezija
	Rijetko	ovisnost o lijeku
	Nepoznato	zlouporaba*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo često	vrtoglavica, pospanost
	Često	glavobolja, drhtanje
	Manje često	nesvjesne mišićne kontrakcije, parestezija
	Rijetko	ataksija, konvulzije, sinkope
<i>Poremećaji oka</i>	Rijetko	zamućen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Manje često	tinitus
<i>Srčani poremećaji</i>	Manje često	aritmija, tahikardija, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Manje često	hipertenzija, valunzi
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	Manje često	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Vrlo često	mučnina
	Često	povraćanje, konstipacija, suha usta, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija,

		nadutost
	Manje često	disfagija, melena
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Cesto	znojenje, pruritus
	Manje često	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	mikturija (disurija ili retencija urina), albuminurija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Manje često	drhtavica, bol u grudima
<i>Pretrage</i>	Manje često	povišene vrijednosti transaminaza

* postmarketinško praćenje

Iako za vrijeme kliničkih ispitivanja nisu primijećene, za sljedeće nuspojave ne mogu se isključiti povezanost s uzimanjem tramadolklorida ili paracetamola:

Tramadolklorid

- posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadolklorid),
- postmarketinško praćenje tramadolklorida pokazalo je rijetku promjenu djelovanja varfarina, uključujući produljenje protrombinskog vremena,
- rijetki slučajevi ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$): alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, teško disanje, angioneurotski edem) i anafilaksija,
- rijetki slučajevi ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$): promjene apetita, motorička slabost, depresija disanja,
- psihičke nuspojave koje se mogu javiti za vrijeme uzimanja tramadolklorida individualno variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja). One uključuju promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno depresija), promjene u aktivnosti (obično smanjena, povremeno pojačana) i promjene u spoznajnim i osjetilnim sposobnostima (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije),
- primjećeno je pogoršanje astme premda nije utvrđena uzročna veza,
- simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata, i to: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sustava. Ako je uporaba tramadolklorida nenadano prekinuta, vrlo rijetko se javljaju ostali simptomi kao: napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi.

Paracetamol

- Nuspojave paracetamola su rijetke ali može se javiti preosjetljivost, uključujući osip kože. Postoje izvještaji o bolestima krvi, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, ali one nisu nužno uzročno povezane s uzimanjem paracetamola.
- Postoji nekoliko izvješća koji sugeriraju da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju kad se uzima sa supstancama sličnim varfarinu. U drugim studijama protrombinsko vrijeme se nije mijenjalo.
- Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Lijek Zaldiar je fiksna kombinacija djelatnih tvari tramadolklorida i paracetamola. U slučaju predoziranja, simptomi mogu biti posljedica toksičnosti ili jedne ili druge djelatne tvari ili njih obje.

Simptomi predoziranja tramadolkloridom

Nakon trovanja tramadolkloridom, u načelu se mogu očekivati simptomi slični onima koje uzrokuju drugi opioidni analgetici sa središnjim djelovanjem. Oni obuhvaćaju osobito: miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je od posebne važnosti kod male djece. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su: bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u trbuhu. Oštećenje funkcije jetre može se javiti od 12- 48 h nakon uzimanja. Mogu se javiti abnormalnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. U teškom trovanju, oštećenje funkcije jetre može napredovati sve do encefalopatije, kome i smrti. Može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, čak i ako nema teškog oštećenja funkcije jetre. Opisane su srčane aritmije i pankreatitis.

Oštećenje funkcije jetre je moguće u odraslih koji su uzeli 7,5 – 10 g ili više paracetamola. Smatra se da se prevelike količine toksičnih metabolita (kad se uzimaju normalne doze paracetamola, adekvatno se detoksiciraju glutationom) ireverzibilno vežu za jetreno tkivo.

Hitna pomoć

- hitni prijevoz u specijaliziranu jedinicu (bolnicu),
- održavanje disanja i cirkulacije,
- prije početka liječenja, što hitnije nakon predoziranja treba uzeti uzorak krvi radi mjerenja koncentracija paracetamola i tramadolklorida u plazmi i radi provođenja jetrenih testova,
- izvesti jetrene testove na početku predoziranja i ponoviti ih svaka 24h. Obično su vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) povišene, što se normalizira nakon 1- 2 tjedna,
- pražnjenje želuca izazivanjem povraćanja (ako je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca,
- treba provesti suportivnu terapiju kao što je održavanje prohodnost zračnih putova i kardiovaskularne funkcije; nalokson koristiti radi antagoniziranja depresije disanja; napadaji se mogu kontrolirati diazepamom.
- tramadolklorid se iz seruma minimalno otklanja hemodijalizom ili hemofiltracijom. Provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije stoga nije pogodno za detoksikaciju u liječenju akutnog trovanja lijekom Zaldiar.

Nužno je djelovanje bez odgode u tretmanu predoziranja paracetamolom. Usprkos manjku značajnih ranih simptoma, bolesnika treba hitno uputiti u bolnicu radi hitnog medicinskog zbrinjavanja. Bilo kojoj odrasloj osobi ili adolescentu koji je progutao 7,5 g paracetamola ili više u prethodna 4 sata, ili bilo kojem djetetu koje je progutalo $\geq 150\text{mg /kg}$ paracetamola u prethodna 4 sata, treba izvršiti ispiranje želuca.

Koncentraciju paracetamola u krvi treba izmjeriti nakon 4 sata od predoziranja, kako bi se mogao procijeniti rizik nastanka oštećenja funkcije jetre (putem nomograma predoziranja paracetamolom). Može biti potrebno uzimanje metionina oralno ili N- acetilcisteina (NAC) intravenozno, jer oni mogu imati koristan učinak do najmanje 48h nakon predoziranja.

Primjena NAC intravenozno je najkorisnija kad je započeta u prvih 8 sati od predoziranja. Ipak, NAC treba davati i ako je prošlo prvih 8 sati od predoziranja i nastaviti cijelo vrijeme dok traje terapija. Liječenje N- acetilcisteinom treba započeti odmah čim se počne sumnjati na veliko predoziranje. Trebaju biti dostupne i opće suportivne mjere. Bez obzira na prijavljenu količinu progutanog paracetamola, antidot za paracetamol, NAC, treba primijeniti što je prije moguće, odnosno ako je moguće u roku od prvih 8 h od predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opioidi

ATK klasifikacija: N02 AX 52

Tramadol je opioidni analgetik sa središnjim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opioidnim receptorima μ , δ i κ , s većim afinitetom za μ receptore. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetskom učinku su inhibicija neuralne ponovne pohrane noradrenalina, te povećanje oslobađanja serotonina.

Tramadol djeluje i kao antitusik. Za razliku od morfija, tramadol u širokom rasponu analgetskih doza ne izaziva depresiju disanja. Slično tome, ne mijenja se motilitet probavnog sustava. Učinak na kardiovaskularni sustav općenito je slab. Smatra se da jačina tramadola iznosi 1/10 do 1/6 jačine morfija.

Točni mehanizam analgetskih osobina paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferno djelovanje.

Lijek Zaldiar je po ljestvici bola Svjetske zdravstvene organizacije pozicioniran kao analgetik drugog stupnja i u skladu s tim ga liječnici trebaju i upotrebljavati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tramadolklorid se primjenjuje u racemičnoj formi, a u krvi se otkrivaju [-] i [+] oblici tramadola i njegovog metabolita M1. Iako se tramadol nakon primjene brzo apsorbira, njegova je apsorpcija sporija (a njegov poluvijek je duži) od apsorpcije paracetamola.

Nakon uzimanja pojedinačne oralne doze kombinacije tramadolklorida i paracetamola (37,5 mg/325 mg) u obliku šumeće tablete, srednje se vršne koncentracije u plazmi od 94.1 ng/ml za racemični tramadol i 4,0 mcg/ml za paracetamol dosegnu nakon 1,1 h (racemični tramadol) odnosno 0,5 h (paracetamol). Srednji poluvijek u terminalnoj fazi ($t_{1/2}$) iznosi 5,7 h za racemični tramadol i 2,8 h za paracetamol.

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon pojedinačne i ponovljene oralne primjene nije primijećena klinički značajna promjena u kinetičkim parametrima svake pojedine djelatne tvari u usporedbi s parametrima nakon što se djelatne tvari pojedinačno primijene.

Apsorpcija

Racemični tramadol se brzo i gotovo potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost pojedinačne doze od 100 mg iznosi oko 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost se povećava i doseže otprilike 90%.

Nakon primjene Zaldiar-a, oralna je apsorpcija paracetamola brza i gotovo potpuna, a odigrava se uglavnom u tankome crijevu. Vršne se plazmatske koncentracije paracetamola postižu za jedan sat i ne mijenjaju se pri istovremenoj primjeni tramadolklorida.

Oralna primjena s hranom nema nikakav značajan utjecaj na vršnu plazmatsku koncentraciju ili na stupanj apsorpcije bilo tramadola, bilo paracetamola, tako da se lijek Zaldiar može uzimati neovisno o obrocima.

Distribucija

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Oko 20% se veže za proteine plazme.

Čini se da se paracetamol široko distribuira kroz većinu tjelesnih tkiva, osim masnoga tkiva. Njegov je očiti volumen raspodjele oko 0,9 l/kg. Relativno mali dio (~20%) paracetamola veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Tramadol se u velikoj mjeri metabolizira nakon oralne primjene. Oko 30% doze izlučuje se mokraćom nepromijenjeno, dok se 60% doze izlučuje kao metaboliti.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (katalizirano enzimom CYP2D6) na metabolit M1, te N-demetilacijom (katalizirano enzimom CYP3A) na metabolit M2. M1 se dalje metabolizira N-demetilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Vrijeme polueliminacije M1 iz plazme je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jače djelovanje od roditeljskog lijeka. Koncentracije M1 u plazmi su višestruko niže od koncentracija tramadola, pa nije vjerojatno da će se nakon višestrukog doziranja mijenjati doprinos kliničkom djelovanju.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna jetrena puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Ovaj drugi put može biti brzo zasićen kod doza koje su više od terapijskih. Mali se dio (manje od 4%) metabolizira citokromom P450 u aktivni međuprodukt (N-acetil benzokinonimin) koji se, u normalnim uvjetima uzimanja, brzo detoksicira reduciranim glutationom i izlučuje u mokraću nakon konjugacije u cistein i merkapturinu kiselinu. No, kod velikog predoziranja, povećana je količina ovog metabolita.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se uglavnom bubrezima. U odraslih je vrijeme polueliminacije paracetamola oko 2 do 3 sata. U djece je kraći, a malo duži u novorođenčadi i bolesnika s cirozom. Paracetamol se uglavnom izlučuje formiranjem o dozi ovisnih gluko- i sulfo-konjugiranih derivata. Manje od 9% paracetamola izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Kod bubrežne insuficijencije, vrijeme polueliminacije obiju spojeva je produljen.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu izvođena neklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola radi procjene njenog kancerogenog ili mutagenog djelovanja ili njenog djelovanja na plodnost.

Na pomlatku štakora koji su oralno dobivali kombinaciju tramadol/paracetamol, nije zabilježen teratogeni učinak koji se može pripisati djelovanju lijeka.

U štakora je dokazano da je kombinacija tramadol/paracetamol embriotoksična i fetotoksična kada se daje u dozi koja je toksična za majku (50/434 mg/kg tramadola, paracetamola), to jest u dozi koja je 8,3 puta veća od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri toj dozi nije zabilježen teratogeni učinak. Toksično se djelovanje na embrio i fetus očituje u smanjenoj težini fetusa i povećanju prekobrojnih rebra. Niže doze koje uzrokuju manje jako toksično djelovanje po majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadola, paracetamola), nisu rezultirale toksičnim djelovanjem po embrio ili fetus.

Rezultati standardnih ispitivanja mutagenosti nisu otkrili postojanje potencijalnog rizika od genotoksičnosti tramadola u ljudi.

Rezultati ispitivanja kancerogenosti ne navode na zaključak da je tramadol potencijalno opasan za ljude.

U ispitivanjima tramadola na životinjama pokazalo se da tramadol, u vrlo visokim dozama, djeluje na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, što je povezano s materno-toksičnošću. Lijek nije djelovao na fertilitet i reprodukciju životinja te na razvoj pomlatka. Tramadol prolazi kroz placentu. Nakon oralne primjene tramadola u dozama do 50 mg/kg u mužjaka, te 75 mg/kg u ženka štakora, nije zabilježen učinak na fertilitet.

Opsežna istraživanja nisu donijela dokaz o značajnom genotoksičnom riziku paracetamola u terapijskim (tj. netoksičnim dozama).

Dugoročna ispitivanja na štakorima i miševima nisu donijela dokaze o bitnom tumorigenskom djelovanju u dozama koje nisu toksične za jetru.

Studije na životinjama i opsežna iskustva na ljudima do danas nisu donijele dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat, bezvodni
citratna kiselina, bezvodna
povidon K30
natrijev hidrogenkarbonat
makrogol 6000
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
aroma naranče (maltodekstrin (kukuruz), prerađen škrob (E1450), prirodne i umjetne arome)
acesulfamkalij
saharinnatrij
sunset yellow E 110

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Stripovi termički zatvorene aluminijske folije; izvana obložene polietilentereftalatom, iznutra obložene polietilenom.

10 šumećih tableta u aluminijskom stripu, u kutiji

30 šumećih tableta u aluminijskom stripu, u kutiji

60 šumećih tableta u aluminijskom stripu, u kutiji

6.5 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o., Hercegovačka 14, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-676041058

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29.07.2010./10.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj, 2018.