

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 179,3 mg natrija (u obliku natrijevog citrata, natrijevog hidrogenkarbonata i saharinnatrija).

Jedna šumeća tableta sadrži 0,4 mg bojila Sunset Yellow (E110).

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 tramadolklorida 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

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. 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 poluvrijeme 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.

Budući da 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.

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Zaldiar, 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 tramadolom, 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

- preosjetljivost na djelatne tvari 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.

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 Zaldiar. Ponavljana primjena lijeka Zaldiar može dovesti do OUD-a. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Zaldiar 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 Zaldiar 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.

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

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

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 (vidjeti dio 4.8.).

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5., 4.8. i 4.9.).

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

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne 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.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je 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, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

Posebne mjere opreza pri uporabi

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima

Istodobna primjena lijeka Zaldiar i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili lijekovi srodni benzodiazepinima može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće druge mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Zaldiar sa sedativnim lijekovima, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće. Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

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 dušikovim 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bojilo Sunset Yellow (E110) može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži 179,3 mg natrija po dozi, što odgovara 8,97% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Maksimalna dnevna doza (8 šumećih tableta) jednaka je 71,72% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Zaldiar šumeće tablete su lijek s visokim udjelom soli. Kod osoba na dijeti s ograničenim unosom soli ili na neslanoj dijeti, treba uzeti u obzir da jedna šumeća tableta sadrži 179,3 mg natrija, što treba uračunati u dnevni unos.

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 skraćanja 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 terapijska primjena tramadolklorida i serotonergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog unosa serotonina-norepinefrina (SNRI), inhibitori MAO (vidjeti dio 4.3.), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može prouzročiti serotoninški sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

- 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 antidepresivi, 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.
Istodobna primjena lijeka Zal diar s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

- Lijekovi sa sedativnim djelovanjem poput benzodiazepina ili srodnih lijekova
Istodobna primjena opioida i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na središnji živčani sustav. Dozu i trajanje istodobnog liječenja treba ograničiti (vidjeti dio 4.4.).

- 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.

- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

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

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni feto/neonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

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 tramadolklorid, 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.

Tramadolklorid

Otpribliže 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.

Plodnost

Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka na tržište ne ukazuju da tramadol ima utjecaj na plodnost. Nisu provedena ispitivanja učinka kombinacije tramadola i paracetamola na plodnost.

Podaci dobiveni iz ispitivanja na životinjama pokazuju da primjena tramadola ima štetan učinak na muški spolni sustav i ponašanje (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tramadolklorid 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/tramadolklorid, bile su mučnina, vrtoglavica i pospanost, a javile su se u više od 10% bolesnika.

Nuspojave su navedene 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)

Organski sustav	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
	Rijetko	ovisnost o lijeku, delirij
	Nepoznato	zlouporaba*
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Vrlo često	vrtoglavica, pospanost
	Često	glavobolja, drhtanje
	Manje često	nesvjesne mišićne kontrakcije, parestezija, amnezija
	Rijetko	ataksija, konvulzije, sinkope, poremećaji govora
<i>Poremećaji oka</i>	Rijetko	zamućen vid, mioza, midrijaza
<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 sredoprsja</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>	Često	znojenje, pruritus
	Manje često	kožne reakcije (npr. osip, urtikarija)
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	poremećaji mokrenja (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

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama:

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave kombinacijom tramadola i paracetamola.

Tramadolklorid

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Rijetko	anafilaksija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	promjene apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Nepoznato	promjene raspoloženja (obično ushit, povremeno depresija), promjene u aktivnosti (obično smanjena, povremeno pojačana), promjene u spoznajnim i

		osjetilnim sposobnostima (npr. poteškoće pri donošenju odluka, poremećaji percepcije) Navedene nuspojave individualno variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja).
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Rijetko	motorička slabost
	Nepoznato	serotoninski sindrom
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	posturalna hipotenzija, kolaps
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Rijetko	depresija disanja, alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, teško disanje)
	Nepoznato	štucavica, sindrom centralne apneje u spavanju (engl. <i>central sleep apnea</i> , CSA)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	angioneurotski edem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Rijetko	promjena djelovanja varfarina (uključujući produljenje protrombinskog vremena)
	Vrlo rijetko	simptomi ustezanja, koji se javljaju vrlo rijetko ako je uporaba tramadolklorida nenadano prekinuta: napadaj panike, ozbiljna anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neobični CNS simptomi
	Nepoznato	simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju nakon prestanka uzimanja opijata, i to: uznemirenost, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog sustava

Sindrom neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

Slučajevi euvolemične hiponatrijemije i sindroma neprimjerene sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) opisani su u literaturi, no uzročno-posljedična veza s tramadolom nije utvrđena.

Paracetamol

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Nepoznato	trombocitopenija i agranulocitoza (nisu nužno uzročno povezane s uzimanjem paracetamola); hipoprotrombinemija (postoji nekoliko izvješća koje sugeriraju da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju kad se uzima sa supstancama sličnim varfarinu; u drugim studijama protrombinsko vrijeme se nije mijenjalo)
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Rijetko	preosjetljivost
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Rijetko	osip kože
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Zalidiar 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, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4.).

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

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.

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziranje 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 8h od predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, opiodi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima; ATK oznaka: N02AJ13

Tramadol je opiodni analgetik sa središnjim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist na opiodnim 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 boli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pozicioniran kao analgetik drugog stupnja i u skladu s tim ga liječnici trebaju i upotrebljavati.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne uporabe tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina. Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključile su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno), te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost tramadola.

Sigurnosni profil tramadola je bio sličan kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2.).

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 dulji) 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 μ g/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.

Za vrijeme farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon pojedinačne i ponovljene oralne primjene nisu primijećene klinički značajne promjene u kinetičkim parametrima svake pojedine djelatne tvari, u usporedbi s parametrima nakon što su djelatne tvari primijenjene pojedinačno.

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 Zaldiara, oralna je apsorpcija paracetamola brza i gotovo potpuna, a odigrava se uglavnom u tankome crijevu. Vršne koncentracije paracetamola u plazmi postižu se za jedan sat i ne mijenjaju se pri istovremenoj primjeni s tramadolkloridom.

Oralna primjena s hranom nema nikakav značajni utjecaj na vršne koncentracije u plazmi ili na produljenje 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.

Izgleda da se paracetamol široko distribuira kroz većinu tjelesnih tkiva, osim masnoga tkiva. Prividni volumen distribucije iznosi oko 0,9 l/kg. Relativno mali dio (~20%) paracetamola se veže 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) u metabolit M1 te N-demetilacijom (katalizirano enzimom CYP3A) u 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 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 mokraćom konjugiran na cistein i merkapturnu kiselinu. Međutim, kod velikog predoziranja, koncentracija ovog metabolita je povećana.

Eliminacija

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

Pedijatrijska populacija

Opazeno je da su farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne doze i višekratnih doza u ispitanika u dobi od 1 do 16 godina starosti općenito slične kao u odraslih, kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece do 8 godina starosti.

Farmakokinetika tramadola i O-desmetiltramadola ispitivana je u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se

stopa formiranja O-desmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1. godine života. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-desmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola nisu izvođena neklinička ispitivanja 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 samo tramadola nisu otkrili postojanje potencijalnog rizika od genotoksičnosti u ljudi.

Rezultati ispitivanja kancerogenosti samo tramadola 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 toksičnošću za majku. Lijek nije djelovao na fertilnost i reprodukciju životinja te na razvoj pomlatka. Tramadol prolazi kroz placentu. Literaturni podaci ukazuju da primjena tramadola u glodavaca uzrokuje snižene razine muških spolnih hormona, histopatološke promjene u muškim spolnim organima te negativno utječe na spolno ponašanje, što može rezultirati smanjenom plodnošću.

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

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

Studije samo paracetamola na životinjama i opsežna iskustva na ljudima do danas nisu donijele dokaze o reproduktivnoj toksičnosti. Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola nisu dostupna.

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 (E110)

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, 30 ili 60 šumećih tableta u aluminijskom stripu, u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-676041058

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. srpnja 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 10. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2025.