

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zotramid 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložena tableta u obliku kapsule, boje breskve, širine oko 6,5 mm, duljine oko 15,6 mm i debljine 5,5-6,0 mm s utisnutom oznakom T37,5 na jednoj strani i A325 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zotramid je indiciran za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli.

Primjenu treba ograničiti na bolesnike za koje se smatra da im je za liječenje umjerene do jake boli potrebna kombinacija tramadola i paracetamola (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjenu treba ograničiti na bolesnike za koje se smatra da im je za liječenje umjerene do jake boli potrebna kombinacija tramadola i paracetamola.

Dozu treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli i odgovoru bolesnika.

Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu za analgeziju.

Ne smije se prekoračiti ukupna doza od 8 tableta dnevno (što odgovara 300 mg tramadolklorida i 2600 mg paracetamola).

Interval doziranja ne smije biti kraći od šest sati.

Odrasli i adolescenti (12 i više godina)

Preporuča se početna doza od 2 tablete lijeka Zotramid.

Dodatne se doze mogu primijeniti prema potrebi, pri čemu se ne smije prekoračiti ukupna doza od 8 tableta dnevno (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola).

Interval doziranja ne smije biti kraći od šest sati.

Zotramid se ne smije nikada, bez obzira na okolnosti, primjenjivati dulje nego što je izričito potrebno (vidjeti dio 4.4.). Ukoliko je zbog prirode i težine bolesti, potrebna ponovljena primjena ili dugotrajno liječenje, tada bolesnika treba redovito i pažljivo nadzirati (s pauzama u liječenju, gdje je to moguće) kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kombinacije tramadola i paracetamola u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. Stoga, ne preporuča se primjena u ovoj populaciji.

Stariji bolesnici

Može se primjenjivati uobičajena doza, no treba imati na umu da se kod osoba starijih od 75 godina poluvrijeme eliminacije tramadola povećalo nakon oralne primjene za 17%. Preporuča se da u bolesnika starijih od 75 godina minimalni interval doziranja ne bude kraći od 6 sati.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog tramadola, ne preporuča se primjena lijeka Zotramid u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min). U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina 10 - 30 ml/min), interval doziranja je potrebno produljiti na 12 sati. S obzirom da se tramadol vrlo polagano uklanja hemodijalizom ili hemofiltracijom, obično nije potrebna primjena lijeka Zotramid nakon dijalize u cilju postizanja analgezije.

Oštećenje funkcije jetre

Zotramid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.). U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre, treba pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja (vidjeti dio 4.4.).

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Zotramid 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. Kad 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.).

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta.

Tablete se moraju progutati cijele s dovoljnom količinom vode. Ne smiju se lomiti niti žvakati.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari tramadol, paracetamol ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- akutna intoksikacija alkoholom, hipnoticima, analgeticima s centralnim djelovanjem, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- bolesnici koji uzimaju inhibitore monoaminoooksidaze, ili unutar dva tjedna od prestanka njihove primjene (vidjeti dio 4.5.).
- teško oštećenje funkcije jetre.
- epilepsija koja nije zadovoljavajuće kontrolirana liječenjem (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja

- Odrasli i adolescenti u dobi od 12 i više godina:
Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 8 tableta lijeka Zotramid (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola). Kako bi se izbjeglo nehotično predoziranje, bolesnike treba uputiti da ne prekorače preporučenu dozu i da bez savjeta liječnika istodobno ne uzimaju druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući i bezreceptne lijekove) ili tramadolklorid.
- Ne preporuča se primjena lijeka Zotramid u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min).

- U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena lijeka Zotramid je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.). Opasnost od predoziranja paracetamolom veća je u bolesnika s ne-cirotičnom alkoholnom bolesti jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, treba pažljivo razmotriti mogućnost produljenja intervala doziranja.
- U bolesnika s teškom respiratornom insuficijencijom, ne preporuča se primjena lijeka Zotramid.
- Tramadol nije prikladna zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome apstinencije od morfina.
- U bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama, zabilježene su konvulzije. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena maksimalna dnevna doza.
- Konvulzije su zabilježene u bolesnika liječenih tramadolom koji su bili skloni napadajima ili su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag napadaja, osobito selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike s centralnim djelovanjem ili lokalnu anesteziju. U epileptičkih bolesnika u kojih se bolest terapijom drži pod nadzorom, ili u bolesnika sklonih napadajima, Zotramid se smije primjenjivati samo ako je to neophodno.
- Istodobna primjena lijeka Zotramid i sedativa, poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrtnim ishodom. Zbog takvih rizika, istovremena primjena sa sedativima treba biti namijenjena isključivo bolesnicima za koje ne postoji mogućnost alternativnog liječenja. Ukoliko liječnik odluči propisati Zotramid istovremeno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, uz najkraće moguće trajanje liječenja.

Bolesnike treba pažljivo pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U skladu s tim, preporuča se informirati bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni navedenih simptoma (vidjeti dio 4.5.).

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

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, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida (vidjeti dio 4.8.).

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.

Serotoninski sindrom

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

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

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, 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.

Mjere opreza pri uporabi

Zotramid je potrebno primenjivati s oprezom u bolesnika s traumom glave, u onih sklonih konvulzivnim poremećajima, s poremećajima žučnoga trakta, u stanju šoka, s poremećenim stanjem svijesti nepoznatog uzroka, s poremećajima koji utječu na centar za disanje ili na funkciju disanja, ili s povišenim intrakranijalnim tlakom.

U nekih bolesnika, paracetamol u prekomjernoj dozi može izazvati jetrenu toksičnost.

Simptomi ustezanja, slični onima nakon prekida uzimanja opijata, mogu se pojaviti čak i pri terapijskim dozama te uslijed kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Kako bi se spriječili simptomi ustezanja, savjetuje se postepeno smanjivanje doze prilikom prestanka uzimanja lijeka, pogotovo nakon dugotrajne primjene. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zlouporabe (vidjeti dio 4.8.).

U jednom ispitivanju zabilježeno je da uporaba tramadola tijekom opće anestezije s enfluranom i dušikovim oksidom povećava intraoperativni oporavak svijesti. Dok ne budu dostupne dodatne informacije, uporabu tramadola treba izbjegavati tijekom plitkih stupnjeva anestezije.

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 propisivanih 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 također može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu biti životno ugrožavajuće te u vrlo rijetkim slučajevima 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%

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Postoperativna primjena u djece

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi opstruktivne apneje u snu uslijed postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije, 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 praćenje radi prepoznavanja simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom

Ne preporuča 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.

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 Zotramid. Ponavljana primjena lijeka Zotramid 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 Zotramid 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 Zotramid 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 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.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana je istodobna uporaba s:

- **neselektivnim MAO inhibitorima**
Rizik od serotoniniskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.
- **selektivnim MAO-A inhibitorima**
Ekstrapolacija podataka od neselektivnih MAO inhibitora.
Rizik od serotoniniskog sindroma: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.
- **selektivnim MAO-B inhibitorima**
Simptomi centralne ekscitacije koji podsjećaju na serotoniniski sindrom: proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma.

U slučaju da je bolesnik nedavno liječen s MAO inhibitorima, početak primjene tramadola treba odgoditi za dva tjedna.

Ne preporuča se istodobna uporaba s:

- **alkoholom**
Alkohol povećava sedativni učinak opioidnih analgetika.
Istodobno uzimanje s alkoholom može upravljanje vozilima i rad na strojevima učiniti opasnim.
Stoga, treba izbjegavati uzimanje alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.
- **karbamazepinom i drugim lijekovima koji induciraju enzime**
Rizik od smanjene učinkovitosti i kraćeg trajanja djelovanja zbog smanjenih koncentracija tramadola u plazmi.
- **opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)**
Smanjenje analgetskog učinka zbog kompetitivnog blokirajućeg učinka na receptore, s rizikom od pojave apstinencijskog sindroma.

Istodobna primjena koju je potrebno razmotriti:

- Tramadol može inducirati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i ostalih lijekova koji snižavaju prag napadaja (poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola) da uzrokuju konvulzije.
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičkih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO inhibitora (vidjeti dio 4.3.), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).
- Drugi derivati opioida (uključujući antitusike i zamjenska liječenja), benzodiazepini i barbiturati povećavaju rizik od depresije disanja koja u slučaju predoziranja može biti smrtonosna.
- Drugi depresori središnjeg živčanog sustava, kao što su drugi derivati opioida (uključujući antitusike i zamjenska liječenja), barbiturati, gabapentinoidi, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi s centralnim djelovanjem, talidomid i baklofen mogu izazvati povećanu centralnu depresiju te mogu upravljanje vozilima i rad na strojevima učiniti opasnima.
- Sedativi poput benzodiazepina ili drugi slični lijekovi:
Istovremena primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili drugim sličnim lijekovima, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrtnog ishoda zbog aditivnog učinka na depresiju središnjeg živčanog sustava. Treba ograničiti dozu i trajanje istovremene primjene (vidjeti dio 4.4.).
- Istodobna primjena lijeka Zotramid s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.
- Zbog zabilježenih slučajeva povišenih INR-vrijednosti, potrebno je periodički provesti evaluaciju protrombinskog vremena prilikom istodobne primjene lijeka Zotramid i derivata kumarina (npr. varfarina).
- Drugi lijekovi koji inhibiraju CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Nije ispitana klinička važnost takve interakcije.
- Etoklopramid ili domperidon mogu povećati brzinu apsorpcije paracetamola, a kolestiramin smanjiti apsorpciju.
- U ograničenom broju ispitivanja, pre- ili postoperativna primjena antiemetika ondansetrona (antagonista 5-HT₃), povećala je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

S obzirom da je Zotramid fiksna kombinacija djelatnih tvari koje uključuju tramadol, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Podaci koji se odnose na 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 pokazala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak.

Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primijeniti u najnižoj učinkovitoj dozi, uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene u trudnica. Primjena tramadola prije ili tijekom porođaja ne utječe na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može inducirati promjene u brzini disanja, koje obično nisu klinički relevantne.

Dugotrajno liječenje tijekom trudnoće može dovesti do apstinencijskih simptoma u novorođenčeta nakon poroda, kao posljedica navikavanja.

Dojenje

S obzirom da je Zotramid fiksna kombinacija djelatnih tvari koje uključuju tramadol, ne smije se primjenjivati tijekom dojenja.

Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, no ne u klinički značajnoj količini. Prema raspoloživim, objavljenim podacima, nije kontraindicirano dojenje u žena koje uzimaju lijekove koji sadrže samo paracetamol.

Podaci koji se odnose na tramadol:

Otpribliže 0,1% doze tramadola koju uzima majka izlučuje se u mlijeko. U neposrednom razdoblju nakon poroda, uslijed peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke, srednja vrijednost količine tramadola koju dojenčad unese dojenjem odgovara 3% doze u majke, prilagođeno prema tjelesnoj težini. Stoga, tramadol se ne smije uzimati tijekom dojenja ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban uslijed primjene samo jedne doze tramadola.

Plodnost

Post-marketingško praćenje ne ukazuje da tramadol utječe 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.).

Nisu provedena ispitivanja učinaka kombinacije tramadola i paracetamola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tramadol može izazvati pospanost ili omaglicu, što može biti pojačano alkoholom ili depresorima središnjeg živčanog sustava. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima, ako im se to dogodi.

4.8. Nuspojave

Najčešće nuspojave koje su zabilježene u više od 10% bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s kombinacijom tramadola i paracetamola bile su mučnina, omaglica i somnolencija.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hipoglikemija, metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom.

Psihijatrijski poremećaji

Često: konfuzija, promjene raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaji spavanja

Manje često: depresija, halucinacije, noćne more

Rijetko: ovisnost o lijeku, delirij.

Tijekom post-marketingškog praćenja:

Vrlo rijetko: zlouporaba.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: omaglica, somnolencija

Često: glavobolja, drhtanje

Manje često: nesvjesne kontrakcije mišića, parestezija, amnezija

Rijetko: ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaj govora

Nepoznato: serotonininski sindrom.

Poremećaji oka

Rijetko: zamućen vid, mioza, midrijaza.

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus.

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije, tahikardija, aritmija.

Krvožilni poremećaji

Manje često: hipertenzija, valunzi.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: dispneja

Nepoznato: štucaica, sindrom centralne apneje u spavanju.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina

Često: povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, flatulencija

Manje često: disfagija, melena.

Pretrage

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih transaminaza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: znojenje, pruritus

Manje često: kožne reakcije (npr. osip, urtikarija).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: albuminurija, poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina).

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: zimica, bol u prsima.

Ovisnost o lijekovima

Ponavljana primjena lijeka Zotramid 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.).

Opis odabranih nuspojava

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4.). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutationa u tih bolesnika.

Iako nisu zapažene tijekom kliničkih ispitivanja, ne može se isključiti pojava sljedećih nuspojava, za koje je poznato da su povezane s primjenom tramadola ili paracetamola:

Tramadol

- posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- post-marketinško praćenje tramadola pokazalo je rijetke promjene u učinku varfarina, uključujući porast vrijednosti protrombinskog vremena.
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$): alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, hripanje, angioneurotski edem) i anafilaksijom.
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$): promjene apetita, motorička slabost i depresija disanja.

- psihičke nuspojave mogu se javiti nakon primjene tramadola, što individualno varira po intenzitetu i prirodi (ovisno o karakteru bolesnika i trajanju liječenja). One uključuju promjene raspoloženja (obično euforija, povremeno disforija), promjene u aktivnosti (obično supresija, povremeno porast), te promjene kognitivne i osjetilne sposobnosti (npr. poremećaji percepcije, odlučivanja, ponašanja).
- mogu se javiti simptomi ustezanja, koji nalikuju onima što se javljaju tijekom apstinencije od opijata: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji se vrlo rijetko javljaju ako se naglo prekine primjena tramadolklorida, uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajene simptome središnjeg živčanog sustava.
- zabilježeno je pogoršanje astme, iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena.
- 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

- rijetke su nuspojave paracetamola, ali može se javiti preosjetljivost, uključujući kožni osip.
- vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija zabilježeni su pri primjeni paracetamola.
- zabilježeni su slučajevi diskrazija krvi, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, no nisu nužno uzročno povezane s paracetamolom.
- zabilježeno je nekoliko slučajeva koji navode da paracetamol, kada se primjenjuje s derivatima kumarina (poput varfarina), može izazvati hipoprotrombinemiju. U drugim ispitivanjima nije došlo do promjene u protrombinskom vremenu (vidjeti dio 4.5.).
- prijavljeni su slučajevi piroglutamatne acidoze (nepoznata učestalost), kada se paracetamol primjenjuje uz istodobno liječenje flukloksacilinom, osobito u bolesnika s čimbenicima rizika i dugotrajnim liječenjem (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

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

Zotramid je fiksna kombinacija djelatnih tvari. U slučaju predoziranja, simptomi mogu uključivati znakove i simptome toksičnosti tramadola, paracetamola ili obje djelatne tvari.

Simptomi predoziranja tramadolom

U pravilu, nakon intoksikacije tramadolom, mogu se očekivati simptomi koji nalikuju simptomima drugih analgetika s centralnim djelovanjem (opioida). Oni osobito uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i depresiju disanja sve do respiratornog aresta.

Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom

Predoziiranje je poseban problem u male djece. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedoća, mučnina, povraćanje, anoreksija i abdominalna bol. Oštećenje funkcije jetre može postati vidljivo 12 - 48 sati nakon ingestije. Mogu se javiti abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može progredirati u encefalopatiju, komu i smrt. Može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom, čak i pri izostanku teškog oštećenja funkcije jetre. Zabilježene su srčane aritmije i pankreatitis.

Oštećenje funkcije jetre moguće je u odraslih koji su uzeli 7,5 - 10 g (ili više) paracetamola. Smatra se da tkivo jetre ireverzibilno veže prekomjerne količine toksičnog metabolita (koji se obično adekvatno detoksificira glutationom, kada se uzimaju normalne doze paracetamola).

Liječenje hitnih slučajeva

- odmah premjestiti bolesnika na specijalizirani odjel.
- održavati funkciju disanja i cirkulacije krvi.
- prije započinjanja liječenja, treba uzeti uzorak krvi što je moguće prije nakon predoziranja, da bi se izmjerile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi te proveli jetreni testovi.
- jetrene testove potrebno je provoditi na početku (predoziranja) i ponavljati ih svaka 24 sata. Obično su vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) povišene, što se normalizira nakon jednoga ili dva tjedna.
- isprazniti želudac izazivanjem povraćanja u bolesnika (kada je bolesnik pri svijesti) iritacijom ili ispiranjem želuca.
- treba uvesti suportivne mjere kao što su održavanje prohodnosti dišnog puta i održavanje kardiovaskularne funkcije; treba primijeniti nalokson kako bi se suzbila depresija disanja; napadaji se mogu kontrolirati diazepamom.
- tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga, liječenje akutne intoksikacije samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije prikladno za detoksifikaciju.

U zbrinjavanju trovanja paracetamolom, od iznimne je važnosti bolesnika odmah liječiti. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnike treba hitno uputiti u bolnicu radi hitnog medicinskog zbrinjavanja, a svaka odrasla osoba ili adolescent koja je u prethodna 4 sata uzela približno 7,5 g ili više paracetamola, ili svako dijete koje je u prethodna 4 sata uzelo ≥ 150 mg/kg paracetamola, treba biti podvrgnuto ispiranju želuca. Koncentracije paracetamola u krvi trebaju se mjeriti kasnije od 4 sata nakon predoziranja da bi se mogao utvrditi rizik od razvoja oštećenja funkcije jetre. Može biti potrebna oralna primjena metionina ili intravenska primjena N-acetilcisteina (NAC), što može imati povoljan učinak sve do najmanje 48 sati nakon predoziranja. Intravenska primjena NAC-a najpovoljnije djeluje ako se započne unutar 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze. Ipak, NAC treba primijeniti i ako je prošlo više od 8 sati nakon predoziranja, te ga nastaviti primjenjivati tijekom čitavog trajanja terapije. Kada se sumnja na teško predoziranje, treba odmah započeti liječenje NAC-om. Opće suportivne mjere moraju biti raspoložive.

Bez obzira na uzetu količinu paracetamola, NAC - antidot za paracetamol, treba oralno ili intravenski primijeniti što brže, ako je moguće unutar 8 sati nakon predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Tramadol je opiodni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je čisti neselektivni agonist μ -(μ), delta-(δ) i kapa-(κ) opiodnih receptora, s većim afinitetom za μ -receptore. Drugi mehanizmi koji doprinose njegovu analgetskom djelovanju jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina i povećanje oslobađanja serotonina. Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, široki raspon analgetskih doza tramadola nema depresorni učinak na disanje. Slično tome, ne utječe na gastrointestinalnu pokretljivost. Kardiovaskularni učinci su uglavnom neznatni. Smatra se da je potentnost tramadola jednaka jednoj desetini do jednoj šestini potentnosti morfina.

Nije poznat točan mehanizam analgetskih svojstava paracetamola, no može uključivati centralne i periferne učinke.

Na ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za mjerenje boli, fiksna kombinacija tramadola i paracetamola pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja, pa ju liječnik sukladno tome treba propisivati.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Tramadol se primjenjuje u racemičnom obliku, a u krvi se detektiraju [–] i [+] oblici tramadola te metabolit M1. Iako se tramadol nakon primjene brzo apsorbira, njegova je apsorpcija sporija (a poluvrijeme eliminacije duže) od paracetamola.

Nakon jednokratne oralne primjene kombinacije tramadola i paracetamola (37,5 mg/325 mg) u obliku tablete, vršne se plazmatske koncentracije od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadola/(-)-tramadola] i 4,2 µg/ml (paracetamola) postižu nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol], odnosno 0,9 h (paracetamol). Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol], odnosno 2,5 h (paracetamol).

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon pojedinačne i ponovljene oralne primjene kombinacije tramadola i paracetamola, nije zapažena klinički značajna promjena u kinetičkim parametrima svake djelatne tvari, u usporedbi s parametrima kada se djelatne tvari zasebno primjenjuju.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, racemični se tramadol apsorbira brzo i gotovo potpuno. Srednja apsolutna bioraspoloživost jednokratne doze od 100 mg iznosi približno 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost se povećava i dostiže približno 90%.

Nakon oralne primjene kombinacije tramadola i paracetamola, apsorpcija paracetamola je brza i skoro potpuna, a odvija se uglavnom u tankome crijevu. Vršne se plazmatske koncentracije paracetamola postižu za jedan sat i ne mijenjaju se istodobnom primjenom tramadola.

Oralna primjena kombinacije tramadola i paracetamola s hranom nema značajnog učinka na vršnu plazmatsku koncentraciju ili na stupanj apsorpcije tramadola, odnosno paracetamola, tako da se kombinacija tramadola i paracetamola može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija

Tramadol ima visoki afinitet vezanja za tkiva ($V_{d\beta}=203\pm40$ l). Vezanje na plazmatske proteine iznosi približno 20%.

Čini se da se paracetamol široko raspodjeljuje u većinu tjelesnih tkiva, osim masnoga tkiva. Prividni volumen raspodjele iznosi približno 0,9 l/kg. Relativno mali udio (~20%) paracetamola veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Nakon oralne primjene, tramadol se u velikoj mjeri metabolizira. Približno 30% doze izlučuje se u mokraću u obliku nepromijenjenog lijeka, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (katalizira ju enzim CYP2D6) u metabolit M1, a N-demetilacijom (katalizira ju CYP3A) u metabolit M2. M1 se dalje metabolizira N-demetilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom. Poluvrijeme eliminacije metabolita M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i potentniji je od izvornog lijeka. Plazmatske su koncentracije metabolita M1 nekoliko puta niže od koncentracija tramadola, te nije vjerojatno da će se doprinos kliničkom učinku promijeniti nakon višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna hepatička puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Ovaj se drugi put može brzo saturirati pri dozama većim od terapijskih doza. Mali se udio (manje od 4%) metabolizira citokromom P450 u aktivni intermedijer (N-acetil benzokinonimin) koji se, pod normalnim uvjetima primjene, brzo detoksificira pomoću reduciranog glutationa i izlučuje u mokraću nakon konjugacije u cistein i merkaptturnu kiselinu. Međutim, tijekom teškog predoziranja, povećava se količina ovog toksičnog metabolita.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti eliminiraju se uglavnom bubrezima.

Poluvrijeme eliminacije paracetamola u odraslih osoba iznosi približno 2 - 3 sata. U djece je kraće, dok u novorođenčadi i u bolesnika s cirozom je blago produljeno. Paracetamol se uglavnom eliminira u obliku glukuro- i sulfo-konjugata, čije stvaranje ovisi o dozi. Manje od 9% paracetamola izlučuje se u nepromijenjenom obliku u mokraću.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, produljuje se poluvrijeme eliminacije obje djelatne tvari.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja za procjenu kancerogenih ili mutagenih učinaka, odnosno učinaka na plodnost fiksne kombinacije tramadola i paracetamola.

Nakon oralne primjene kombinacije tramadola i paracetamola, na potomstvu štakora nisu zapaženi teratogeni učinci koji se mogu povezati s lijekom.

Pokazalo se da je kombinacija tramadola i paracetamola embriotoksična i fetotoksična u štakora pri dozi toksičnoj za majku (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), to jest pri dozi 8,3 puta višoj od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri toj dozi, nije zapažen teratogeni učinak. Toksičnost za embrij i fetus očituje se smanjenom težinom ploda i povećanjem prekobrojnih rebra. Niže doze koje su izazvale manje izražen toksični učinak za majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), nisu rezultirale toksičnim učincima na embrij ili fetus.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili potencijalni genotoksični rizik tramadola u čovjeka.

Rezultati testova kancerogenosti ne ukazuju da tramadol predstavlja potencijalni rizik za čovjeka.

Ispitivanja na životinjama pri vrlo visokim dozama tramadola, pokazala su učinke na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, što je povezano s toksičnošću za majku. Nije bilo utjecaja na plodnost, reproduktivnu sposobnost i razvoj potomstva. 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 ispitivanja nisu ukazala na genotoksični rizik paracetamola pri terapijskim dozama.

Dugoročna ispitivanja na štakorima i miševima nisu pokazala relevantne neoplastične učinke pri nehepatotoksičnim dozama paracetamola.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola nisu dostupna.

Ispitivanja na životinjama i dosadašnje opsežno iskustvo primjene u ljudi nisu pokazali reproduktivnu toksičnost paracetamola.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

makrogol poli(vinilni alkohol) kopolimer, graftirani
škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Opadry II Beige 85F97409:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg spremnika

20 (2x10) filmom obloženih tableta u prozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al),
30 (3x10) filmom obloženih tableta u prozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al),
50 (5x10) filmom obloženih tableta u prozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al),
60 (6x10) filmom obloženih tableta u prozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

HR-H-460663504

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. travnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. ožujka 2025.