

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Zotramid 75 mg/650 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, duguljaste tablete s razdjelnom crtom.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zotramid je indiciran za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli.

Primjena Zotramida mora biti ograničena na bolesnike za čiju se umjerenu do jaku bol smatra da zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i paracetamola (vidjeti također dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena Zotramida mora biti ograničena na bolesnike za čiju se umjerenu do jaku bol smatra da zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i paracetamola.

Doza mora biti individualno prilagođena, uzimajući u obzir intenzitet boli i odgovor bolesnika. Općenito, treba odabrati najnižu učinkovitu dozu. Ne smije se prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 4 tablete (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola). Razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji)

Preporučena početna doza je 1 tableta Zotramida (što odgovara 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola). Dodatne doze se mogu primijeniti ako je to potrebno, ali se ne smije prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 4 tablete (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola). Razmak između doza ne smije biti kraći od 6 sati.

Zotramid se ne smije ni pod kojim okolnostima primjenjivati dulje nego što je neophodno (vidjeti dio 4.4). Ako je zbog prirode ili težine bolesti potrebno ponavljano ili dugotrajno liječenje, neophodno je redovito i pažljivo praćenje bolesnika (uz prekide liječenja, ako je moguće) kako bi se utvrdila potreba za daljnjim liječenjem.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene Zotramida nije utvrđena u djece mlađe od 12 godina. Stoga se primjena u toj populaciji ne preporučuje.

Stariji bolesnici

Obično nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika starosti do 75 godina bez klinički vidljive jetrene ili bubrežne insuficijencije. U starijih bolesnika iznad 75 godina eliminacija lijeka može biti produljena. Stoga, ako je potrebno, interval između doza lijeka se može produljiti u skladu sa zahtjevima bolesnika.

Bubrežna insuficijencija/dijaliza

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom usporena je eliminacija tramadola. U tih bolesnika mogućnost produljenja intervala između dva doziranja ovog lijeka mora se pažljivo razmotriti u skladu sa zahtjevima bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre usporena je eliminacija tramadola. U tih bolesnika mogućnost produljenja intervala između dva doziranja ovog lijeka mora se pažljivo razmotriti u skladu sa zahtjevima bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zbog prisutnosti paracetamola, Zotramid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete, ili polovice tableta, se moraju progutati s dovoljnom količinom tekućine. Ne smiju se drobiti niti žvakati.

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).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutno trovanje alkoholom, hipnoticima, analgeticima središnjeg djelovanja, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- Zotramid se ne smije primjenjivati u bolesnika koji uzimaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitori) ili tijekom dva tjedna od 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 od 12 godina i stariji: Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete Zotramida. Kako bi se izbjeglo nenamjerno predoziranje, bolesnike se mora savjetovati da ne prekoračuju preporučenu dozu i da bez savjetovanja s liječnikom ne primjenjuju istodobno druge lijekove koji sadrže paracetamol (uključujući lijekove koji se mogu nabaviti bez liječničkog recepta) ili tramadolklorid.

- U slučaju teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <10 ml/min) ne preporučuje se primjena Zotramida.
- U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre Zotramid se ne smije primjenjivati (vidjeti dio 4.3). Rizik od predoziranja paracetamolom je veći u bolesnika koji boluju od alkoholne bolesti jetre bez razvijene ciroze. U slučajevima umjerenog oštećenja funkcije jetre mora se pažljivo razmotriti produljenje intervala između doza.
- U bolesnika s teškom respiratornom insuficijencijom ne preporučuje se primjena Zotramida.
- Tramadol nije pogodna zamjena u liječenju bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome ustezanja nakon prestanka uzimanja morfina.
- Pri liječenju tramadolom zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su skloni napadima ili u onih koji su uzimali druge lijekove koji snižavaju prag osjetljivosti za napade, a posebno selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike sa središnjim djelovanjem ili lokalne anestetike. U bolesnika s dobro kontroliranom epilepsijom, kao i u bolesnika sklonih napadima, Zotramid se smije primijeniti samo ako je neophodno. Konvulzije su se javljale i u bolesnika koji su uzimali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati kada doze tramadola prekorače gornju granicu preporučene doze.
- Ne preporučuje 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, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

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.

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 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% to 6,5%
Azijska	1,2% to 2%
Bjelačka	3,6% to 6,5%
Grčka	6,0%
Mađarska	1,9%
Sjevernoeuropska	1% to 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.

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.

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.

Mjere opreza pri primjeni:

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

Istodobna primjena Zotramida 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 Zotramida 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).

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.

Zotramid se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s kranijalnom traumom, u bolesnika sklonih konvulzivnim poremećajima, u bolesnika s poremećajima bilijarnog trakta, u bolesnika u stanju šoka ili promijenjenog stanja svijesti zbog nepoznatih razloga, u bolesnika s poteškoćama koje utječu na respiratorni centar ili respiratornu funkciju ili u bolesnika s povećanim intrakranijalnim tlakom.

Predoziranje s paracetamolom može u nekih bolesnika uzrokovati hepatotoksičnost.

Simptomi ustezanja, slični onima koji se javljaju tijekom prestanka primjene opijata, mogu se pojaviti čak i pri terapijskim dozama i kod kratkotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja, osobito nakon dugotrajnog liječenja. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zloupotrebe (vidjeti dio 4.8).

U jednom je ispitivanju zabilježeno da primjena tramadola tijekom opće anestezije s enfluranom i dušikovim oksidom povećava mogućnost buđenja za vrijeme anestezije. Primjena tramadola tijekom laganih stupnjeva anestezije se mora izbjegavati dok ne budu dostupne dodatne informacije.

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 primjena sa:

- **Neselektivnim MAO inhibitorima**

Rizik pojave serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, hiperhidroza, drhtavica, konfuzno stanje, čak i koma.

- **Selektivnim MAO-A inhibitorima**

Ekstrapolacija podataka od neselektivnih MAO inhibitora.

Rizik pojave serotonergičkog sindroma: proljev, tahikardija, hiperhidroza, drhtavica, konfuzno stanje, čak i koma.

- **Selektivnim MAO-B inhibitorima**

Središnji ekscitacijski simptomi koji podsjećaju na serotonergički sindrom: proljev, tahikardija, hiperhidroza, drhtavica, konfuzno stanje, čak i koma.

U slučaju nedavnog liječenja s MAO inhibitorima, potrebno je napraviti razmak od barem 2 tjedna prije početka terapije s tramadolom.

Ne preporučuje se istodobna primjena sa:

- **Alkoholom**

Alkohol pojačava sedativni učinak opioidnih analgetika.

Upravljanje vozilima i strojevima može biti opasno zbog utjecaja na budnost i pažnju bolesnika. Treba izbjegavati konzumaciju alkoholnih pića i lijekova koji sadrže alkohol.

- **Karbamazepinom i drugim induktorima enzima**

Zbog rizika smanjene djelotvornosti i kraćeg vremena djelovanja uslijed smanjene koncentracije tramadola u plazmi.

Metabolizam paracetamola može biti izmijenjen kod bolesnika koji uzimaju induktore enzima te se tako može povećati njegov hepatotoksični potencijal.

- **Opioidni agonisti/antagonisti (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)**

Smanjen je analgetski učinak zbog kompetitivnog blokiranja receptora te postoji rizik od pojave simptoma ustezanja.

Istodobna primjena koja se treba razmotriti:

- Tramadol može inducirati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i lijekova koji snižavaju prag pojave napadaja (poput bupropiona, mirtazapina, tetrahidrokanabinola) da uzrokuju konvulzije.
- Istodobna terapijska primjena tramadola i serotonergičnih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, 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).
- S drugim opioidnim lijekovima (uključujući lijekove protiv kašlja i supstitucijsku terapiju u odvikavanju).
Istodobna primjena povećava rizik od depresije disanja koja može biti smrtonosna u slučajevima predoziranja.
- S drugim depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su drugi opioidni lijekovi (uključujući lijekove protiv kašlja i supstitucijsku terapiju u odvikavanju), fenobarbital, gabapentinoidi, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedirajući antidepresivi i antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi središnjeg djelovanja, talidomid i baklofen.
Ovi lijekovi mogu povećati središnju depresiju. Stoga ovakav učinak na budnost i pažnju može upravljanje vozilima i upotrebu strojeva učiniti opasnim.
- Sedativi poput benzodiazepina ili drugi slični lijekovi:

Istovremena primjena opioida sa sedativima poput benzodiazepina ili drugih sličnih lijekova, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrtnog ishoda zbog aditivnog učinka na depresiju SŽS-a. Treba ograničiti dozu i trajanje istovremene primjene (vidjeti dio 4.4).

- Istovremena primjena Zotramida s gabapentinoidima (gabapentinom i pregabalinom) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.
- Kod primjene Zotramida s varfarinom, kao i lijekovima sličnim varfarinu (antagonistima vitamina K), potrebna je periodična provjera protrombinskog vremena zbog zabilježenih povećanih vrijednosti INR-a.
- U ograničenom broju ispitivanja ondansetron (5-HT₃ antagonist, djeluje protiv mučnine) primijenjen prije ili poslije operacije povećao je potrebu bolesnika s postoperativnom boli za tramadolom.
- 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

Budući je Zotramid fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadrži tramadol, ne smije se primjenjivati u trudnoći.

- **Podaci koji se odnose na paracetamol:**

Ispitivanja na životinjama su nedovoljna da bi se došlo do zaključka o utjecaju na reproduktivnu toksičnost. 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.

- **Podaci koji se odnose na tramadol:**

Tramadol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer nema dovoljno dostupnih podataka za procjenu sigurnosti primjene tramadola u trudnica. Tramadol primijenjen prije ili tijekom 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 simptome ustezanja u novorođenčadi nakon poroda, kao posljedicu navikavanja.

Dojenje

S obzirom da je Zotramid fiksna kombinacija djelatnih tvari koja sadrži tramadolklorid, ne smije se koristiti tijekom dojenja ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja Zotramidom. Općenito, prekid dojenja nije potreban nakon primjene samo jedne doze Zotramida.

- **Podaci koji se odnose na paracetamol:**

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini.

- **Podaci koji se odnose na tramadol:**

Tramadol i njegovi metaboliti nađeni su u malim količinama u majčinom mlijeku. Otprilike 0,1 % majčine doze tramadola izlučuje se u njezino mlijeko. U neposrednom razdoblju nakon poroda, za majčine dnevne oralne doze do 400 mg, to odgovara srednjoj vrijednosti količine tramadola koju dojenčad unese dojenjem od 3% majčine doze prilagođene prema težini. Stoga se tramadol ne smije uzimati tijekom laktacije ili se dojenje treba prekinuti tijekom liječenja tramadolom. Prekid dojenja u pravilu nije potreban nakon samo jedne doze tramadola.

Plodnost

Post-marketingško praćenje ne ukazuje da tramadol utječe na plodnost.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju djelovanje tramadola na plodnost. Nisu provedena ispitivanja učinaka kombinacije tramadola i paracetamola na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tramadol 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 nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja s kombinacijom tramadol/paracetamol su bile mučnina, omaglica i somnolencija, a javljale su se u više od 10% bolesnika.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji metabolizma i prehrane:

- Nepoznato: hipoglikemija

Psijijatrijski poremećaji:

- Često: konfuzno stanje, promjene raspoloženja, anksioznost, nervoza, euforično raspoloženje, poremećaj spavanja.
- Manje često: depresija, halucinacije, noćne more.

- Rijetko: ovisnost o lijeku, delirij.

Postmarketinško praćenje:

Vrlo rijetko: zlouporaba.

Poremećaji živčanog sustava:

- Vrlo često: omaglica, somnolencija.
- Često: glavobolja, drhtanje.
- Manje često: neželjene mišićne kontrakcije, parestezija, amnezija.
- Rijetko: ataksija, konvulzije, sinkopa, poremećaj govora.

Poremećaji oka:

- Rijetko: zamagljeni vid, mioza, midrijaza.

Poremećaji uha i labirinta:

- Manje često: tinitus

Srčani poremećaji:

- Manje često: palpitacije, tahikardija, aritmija.

Krvožilni poremećaji:

- Manje često: hipertenzija, navale vrućine.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

- Manje često: dispneja.

Poremećaji probavnog sustava:

- Vrlo često: mučnina.
- Često: povraćanje, konstipacija, suha usta, proljev, bolovi u abdomenu, dispepsija, flatulencija.
- Manje često: disfagija, melena.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- Često: hiperhidroza, svrbež.
- 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.

Pretrage

- Manje često: povišene vrijednosti jetrenih transaminaza

Opis odabranih nuspojava

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).

Iako za vrijeme kliničkih ispitivanja nisu primijećene, ne mogu se isključiti sljedeće nuspojave za koje se zna da su povezane s uzimanjem tramadola ili paracetamola:

Tramadol:

- Ortostatska hipotenzija, bradikardija, kolaps.
- Post-marketingško praćenje tramadola otkrilo je rijetke promjene učinka varfarina, uključujući i produljenje protrombinskog vremena.
- Rijetko: alergijske reakcije s respiratornim simptomima (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksija
- Rijetko: promjene apetita, motorička slabost i depresija disanja
- Psihičke nuspojave se mogu javiti pri primjeni tramadola, a individualno se razlikuju po jačini i prirodi (ovisno o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja). Uključuju promjene raspoloženja (obično euforično raspoloženje, povremeno disforija), promjene aktivnosti (obično smanjenje, povremeno povećanje) i promjene u kognitivnom i osjetilnom kapacitetu (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije).
- Zabilježeno je pogoršanje astme, iako uzročna-posljedična povezanost nije utvrđena.
- Mogu se pojaviti simptomi sindroma ustezanja, slični onima koji se javljaju kod prekida liječenja opijatima, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i simptomi probavnog trakta. Ostali simptomi koji se vrlo rijetko mogu javiti kod naglog prekida liječenja tramadolom su napadi panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neuobičajeni simptomi SŽS-a.
- Serotoninski sindrom (nepoznata učestalost).
- Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: nepoznata učestalost: štucavica.

Paracetamol:

- Rijetke su nuspojave paracetamola, ali može se javiti preosjetljivost, uključujući kožni osip. Zabilježeni su slučajevi diskrazija krvi, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, no ne mora biti da su one uzročno povezane s paracetamolom.
- Zabilježeno je nekoliko slučajeva koji ukazuju na to da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju ako se primjenjuje s tvarima sličnim varfarinu. U ostalim ispitivanjima nije bilo promjena protrombinskog vremena.
- Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija.
- Metabolički i nutritivni poremećaji: zabilježeni su slučajevi piroglutamičke acidoze (PGA) nepoznate učestalosti, kada se paracetamol koristi sam ili istovremeno s flukloksacilinom, osobito u bolesnika s čimbenicima rizika te kod produljenog liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5).

Prijava 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 znakovi i simptomi toksičnosti mogu biti posljedica djelovanja tramadola ili paracetamola ili obje tvari.

Simptomi predoziranja tramadolom:

Kod predoziranja tramadolom mogu se očekivati simptomi slični predoziranju ostalim analgeticima središnjeg djelovanja (opioidima), a to su poglavito mioza, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaji svijesti sve do kome, konvulzije i depresija disanja sve do respiratornog aresta. Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

Simptomi predoziranja paracetamolom:

Predoziranje je od posebne važnosti za malu djecu. Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati vidljivo 12 do 48 sati nakon unosa lijeka. Mogu se pojaviti abnormalnosti metabolizma glukoze i

metabolička acidoza. U teškim trovanjima, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, kome i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti, čak i u slučaju nepostojanja teškog oštećenja jetre. Srčane aritmije i pankreatitis bili su također zabilježeni.

U odraslih je oštećenje jetre moguće kod unosa 7,5 do 10 g ili više paracetamola. Smatra se da se povećana količina toksičnog metabolita (koji se uobičajeno adekvatno detoksicira putem glutaciona kod uzimanja normalnih doza paracetamola) ireverzibilno veže na tkivo jetre.

Liječenje predoziranja:

- Hitan prijevoz u jedinicu intenzivnog liječenja.
- Održavanje disanja i cirkulacije.
- Prije početka liječenja mora se uzeti uzorak krvi, što ranije nakon predoziranja, kako bi se odredile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi te vrijednosti jetrenih testova.
- Jetrene testove treba provesti na početku (predoziranja) te ih ponavljati svakih 24 sata. Povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) su obično prisutne, ali se normaliziraju nakon jedan do dva tjedna.
- Isprazniti želudac izazivanjem povraćanja (kada je bolesnik pri svijesti) ili ispiranjem želuca.
- Treba provoditi potporne mjere liječenja, kao što su održavanje prohodnosti dišnih putova i održavanje kardiovaskularne funkcije. Nalokson treba primijeniti kako bi se poništila depresija disanja. Napadi se mogu kontrolirati primjenom diazepama.
- Tramadol se minimalno eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Stoga, samo hemodijaliza ili hemofiltracija nisu pogodni načini liječenja akutnog trovanja fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol.

Hitno liječenje je nužno u slučaju predoziranja paracetamolom. Usprkos nedostatku ranih značajnih simptoma, bolesnike se mora odmah uputiti u bolnicu zbog hitnog liječenja. Bilo koji odrasli ili adolescent koji je u organizam unio 7,5 g ili više paracetamola u prethodna 4 sata ili bilo koje dijete koje je unijelo ≥ 150 mg/kg paracetamola u prethodna 4 sata mora biti podvrgnuto ispiranju želuca.

Koncentracije paracetamola se moraju mjeriti u krvi nakon 4 sata od predoziranja kako bi se mogao odrediti rizik razvoja oštećenja jetre (preko nomograma predoziranja paracetamolom). Oralna primjena metionina ili intravenska primjena N-acetilcisteina može biti potrebna jer oni mogu imati povoljan učinak do najmanje 48 sati nakon predoziranja. Intravenska primjena N-acetilcisteina je najučinkovitija unutar 8 sati nakon predoziranja. No, treba ga primijeniti i nakon 8 sati od predoziranja i provesti liječenje u potpunosti. N-acetilcistein se mora primijeniti odmah u slučaju sumnje na teško predoziranje. Opće potporne mjere za održavanje normalnih funkcija organizma moraju biti dostupne.

Bez obzira na prijavljenu količinu unesenog paracetamola, N-acetilcistein kao antidot paracetamola, treba primijeniti oralno ili intravenski što je brže moguće, a najbolje unutar 8 sati od predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Tramadol, kombinacije.

ATK oznaka: N02AJ13 Analgetici; Opioidi; Opioidi u kombinaciji s neopiodnim analgeticima; Tramadol i paracetamol.

Tramadol je opioidni analgetik koji djeluje na središnji živčani sustav. Tramadol je neselektivni agonist μ , δ i κ opioidnih receptora s jakim afinitetom za μ receptore. Ostali mehanizmi koji doprinose njegovom analgetskom učinku su inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i povećano oslobađanje serotonina.

Tramadol djeluje i kao antitusik. Suprotno morfiju, širok raspon analgetskih doza tramadola nema učinak na depresiju disanja. Također, nema promjene u pokretljivosti probavnog trakta. Učinak na kardiovaskularni sustav je općenito slab. Smatra se da je jačina djelovanja tramadola 1/10 do 1/6 jačine djelovanja morfija.

Točan mehanizam analgetskog djelovanja paracetamola je nepoznat i može uključivati središnje i periferno djelovanje.

Fiksna kombinacija tramadol/paracetamol pozicionirana je kao analgetik drugog stupnja na ljestvici boli Svjetske zdravstvene organizacije i u skladu s tim ga liječnici trebaju primjenjivati.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tramadol se primjenjuje u racemičnom obliku pa su u krvi nađeni i [-] i [+] oblik tramadola kao i njegov metabolit M1. Iako se tramadol brzo apsorbira nakon primjene, njegova je apsorpcija sporija (i njegov poluvijek je dulji) od paracetamola.

Nakon primjene jednokratne oralne doze tramadol/paracetamola (37,5/325 mg) tablete, vršna koncentracija u plazmi od 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 µg/ml (paracetamol) postiže se nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Srednji poluvijek eliminacije je 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Tijekom farmakokinetičkih ispitivanja u zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponavljane oralne primjene kombinacije tramadol/paracetamol nisu bile zabilježene klinički značajne promjene u kinetičkim parametrima svake od djelatnih tvari u usporedbi s parametrima djelatnih tvari primjenjivanih pojedinačno.

Apsorpcija

Racemični tramadol se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg je oko 75%. Nakon ponovljene primjene, bioraspoloživost je povećana i dostiže oko 90%.

Nakon oralne primjene kombinacije tramadol/paracetamol apsorpcija paracetamola je brza i gotovo potpuna i odvija se uglavnom u tankom crijevu. Vršne koncentracije paracetamola se dosegnu za 1 sat i ne mijenjaju se tijekom istodobne primjene tramadola.

Istodobna oralna primjena kombinacije tramadol/paracetamol s hranom nema značajan utjecaj na vršne koncentracije niti produljuje apsorpciju tramadola ili paracetamola. Stoga se lijek može primijeniti neovisno o obroku.

Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkivo ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Na bjelančevine plazme se veže oko 20%.

Čini se da se paracetamol široko rasprostranjuje kroz sva tkiva osim masnog. Njegov prividni volumen distribucije je oko 0,9 l/kg. Relativno mali dio (oko 20%) paracetamola je vezan na bjelančevine plazme.

Biotransformacija:

Tramadol se u velikoj mjeri metabolizira nakon oralne primjene. Oko 30% doze se izlučuje mokraćom kao nepromijenjen lijek, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metabolizira O-demetilacijom (kataliziran s enzimom CYP2D6) na metabolit M1, a N-demetilacijom (kataliziran s CYP3A) na metabolit M2. M1 se dalje metabolizira N-demetilacijom i konjugacijom s glukuronskom kiselinom.

Poluvijek eliminacije iz plazme za M1 je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i potentniji je od izvornog lijeka. Koncentracije M1 u plazmi su višestruko niže od tramadola pa se njegov doprinos kliničkom učinku čini malo vjerojatnim čak i kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metabolizira u jetri preko dva glavna jetrena puta: konjugacija s glukuronskom (glukuronidacija) i sulfatnom (sulfatacija) kiselinom. Ovaj drugi put može biti brzo zasićen kod doza viših od terapijskih. Mali udio (manje od 4%) metabolizira se citokromom P450 u aktivni međuprodukt (N-acetil benzokinonimin) koji se pod normalnim okolnostima primjene brzo detoksicira reduciranim glutationom i izlučuje urinom nakon konjugacije na cistein i merkaptturnu kiselinu. No tijekom teškog predoziranja, količina tog metabolita je povećana.

Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega. Poluvijek eliminacije paracetamola je oko 2 do 3 sata u odraslih. U djece je kraći, a nešto dulji u novorođenčadi i bolesnika s cirozom jetre. Paracetamol se uglavnom izlučuje u obliku, o dozi ovisnih, konjugata glukuronske i sulfatne kiseline. Manje od 9% paracetamola se izlučuje nepromijenjeno urinom. U bolesnika s insuficijencijom bubrega, poluvijek eliminacije obje tvari je produljen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja koja koriste trenutno prihvaćene standarde za evaluaciju toksičnosti prema reprodukciji i razvoju.

Fiksna kombinacija (tramadol i paracetamol) nije ispitana u pretkliničkim studijama radi procjene karcinogenih i mutagenih učinaka ili njenih učinaka na plodnost.

Na mladim štakorima koji su tretirani oralno fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol nisu uočeni teratogeni učinci koji bi se mogli pripisati djelovanju lijeka.

Embriotoksično i fetotoksično djelovanje kombinacije tramadol/paracetamol dokazano je u štakora pri dozi koja je toksična za majku (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. dozi koja je 8,3 puta veća od maksimalne terapijske doze u čovjeka. Pri istim dozama nije uočeno teratogeno djelovanje. Toksično djelovanje na embrij i fetus očituje se smanjenom težinom fetusa i porastom broja rebara. Niže doze, koje imaju manje toksične učinke na majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nisu bile toksične za embrij ili fetus.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili mogući rizik genotoksičnog djelovanja tramadola u ljudi.

Rezultati testova karcinogenosti ne ukazuju na mogući rizik prilikom primjene tramadola u ljudi.

Studije na životinjama su otkrile da visoke doze tramadola mogu djelovati na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, vezano uz toksičnost u majki. Nisu uočene promjene u plodnosti i reprodukciji životinja te razvoju potomstva. Tramadol prolazi kroz placentu. Muška i ženska fertilnost nije zahvaćena.

Opsežna ispitivanja nisu ukazala na odgovarajući rizik od genotoksičnog djelovanja paracetamola pri terapijskim (netoksičnim) dozama.

Dugoročne studije u štakora i miševa nisu otkrile karcinogeno djelovanje paracetamola pri terapijskim (netoksičnim) dozama.

Studije na životinjama i opsežna iskustva na ljudima do danas nisu dokazale toksično djelovanje na reprodukciju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
kukuruzni škrob, prethodno geliran

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 spremnika

Al/PE strip ili
Al/PVC/PVDC blister: 10, 20, 30, 40, 50 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

HR-H-605800702

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17. studenoga 2017./ 22. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.07.2024.