

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zaldiar 37,5 mg/325 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 37,5 mg tramadolijevega klorida in 325 mg paracetamola.

Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,878 mg laktoze monohidrata (= 1,784 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bledo rumena filmsko obložena tableta z vtisnjenim proizvajalčevim logotipom  na eni strani in z oznako T5 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zaldiar je namenjeno za simptomatsko zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin.

Zdravilo Zaldiar naj se uporablja le za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Zaldiar naj se uporablja le za bolnike s srednje hudimi do hudimi bolečinami, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola.

Odmerek je treba prilagoditi jakosti bolečin in občutljivosti posameznega bolnika. Praviloma je treba izbrati najmanjši učinkoviti odmerek za analgezijo. Celokupnega dnevnega odmerka 8 tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) se ne sme preseči. Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od šestih ur.

Odrasli in mladostniki (12 let in starejši)

Priporoča se začetni odmerek dveh tablet zdravila Zaldiar. Dodatne odmerke se lahko vzame po potrebi, vendar količina ne sme preseči 8 tablet (enakovredno 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola) na dan.

Obdobje med posameznimi odmerki naj ne bo krajše od šestih ur.

Zdravila Zaldiar se pod nobenimi pogoji ne sme jemati dlje, kot je nujno potrebno (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Če se zdravljenje z zdravilom Zaldiar ponavlja ali če ga zaradi narave in resnosti bolezni izvajamo dolgo časa, je potrebno pozorno

in redno spremljanje (s prekinitvami zdravljenja, kadar je to mogoče), da bi ugotovili, ali je potrebno zdravljenje nadaljevati.

Pediatrična populacija

Učinkovita in varna uporaba zdravila Zaldiar ni bila dokazana pri otrocih, mlajših od 12 let. Zato se zdravljenje z zdravilom Zaldiar pri tej skupini ne priporoča.

Starejši ljudje

Bolnikom, starim do 75 let in brez klinično manifestne insuficience jeter ali ledvic, odmerka ponavadi ni treba prilagoditi. Pri bolnikih, starejših od 75 let, je izločanje lahko podaljšano. Če je to potrebno, lahko odmerni interval podaljšamo, da zadostimo potrebam bolnika.

Insuficienca ledvic/dializa

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola upočasnjeno. Pri takšnih bolnikih je treba skrbno pretehtati podaljšanje odmernega intervala glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi prisotnosti paracetamola se zdravilo Zaldiar ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je potrebno pogoltniti cele z zadostno količino tekočine. Tablet se ne sme lomiti ali žvečiti.

Cilji in prekinitev zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zaldiar se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za nadzor bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljnjem zdravljenju, razmislita o zaključku zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja s tramadolom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se prepreči pojav odtegnitvenih simptomov. V primeru nezadostnega nadzora bolečine, je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, centralno delujočimi analgetiki, opioidi ali psihotropnimi zdravili,
- zdravila Zaldiar ne smejo jemati bolniki, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze (MAO) ali pa je od prenehanja njihovega jemanja minilo manj kot dva tedna (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij),
- huda jetrna okvara,
- epilepsija, ki kljub zdravljenju ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

- Maksimalni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, naj ne preseže 8 tablet zdravila Zaldiar. V izogib prevelikemu odmerjanju zaradi nepazljivosti je potrebno bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in brez posvetovanja z zdravnikom sočasno ne uporabljajo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta) ali tramadoljev klorid.
- Pri hudi ledvični insuficienci (očistek kreatinina < 10 ml/min), se uporaba zdravila Zaldiar ne priporoča.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se zdravila Zaldiar ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Tveganje prevelikega odmerjanja paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri bolnikih s srednje hudo okvaro jeter je potrebno skrbno razmisliti o podaljšanju obdobja med dvema odmerkoma.
- Pri hudi respiratorni insuficienci se zdravilo Zaldiar ne priporoča.
- Tramadol ni primeren kot nadomestek pri bolnikih, odvisnih od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, tramadol ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.
- Pri bolnikih, zdravljenih s tramadolum, ki so dovzetni za epileptične napade ali pa jemljejo druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek le-teh, predvsem selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, centralno delujoče analgetike ali lokalne anestetike, so poročali o konvulzijah. Zdravljene bolnike z epilepsijo ali tiste, ki so dovzetni za epileptične napade, smemo zdraviti z zdravilom Zaldiar le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij pa poročajo tudi pri bolnikih, ki so dobili tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerek tramadola preseže zgornjo priporočeno mejo.
- Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov ni priporočljiva (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) (glejte poglavje 4.5).

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA - central sleep apnea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov lahko poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih so prisotni znaki CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so prejemali tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninskem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Ce je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti na začetku zdravljenja in med večanjem odmerka.

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevromuskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Ce obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov. Odtegnitev serotoninergičnih zdravil običajno povzroči hitro izboljšanje.

Presnova z encimom CYP2D6

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku tega encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7 % kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih.

Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtost in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in zelo redko smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

<u>Populacija</u>	<u>Prevalenca v odstotkih</u>
Afriška/etiopska	29 %
Afroameriška	od 3,4 % do 6,5 %
Azijska	od 1,2 % do 2 %
Kavkazijska	od 3,6 % do 6,5 %
Grška	6,0 %
Madžarska	1,9 %
Severnoevropska	od 1 % do 2 %

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da vodi pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih dogodkov. Pri dajanju tramadola otrokom za pooperacijsko lajšanje bolečine sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih je lahko ogroženo dihanje, vključno z otroki z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, več poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi akutne ali kronične insuficience nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzejo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

Previdnostni ukrepi

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine:

Sočasna uporaba zdravila Zaldiar in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo Zaldiar predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je potrebno uporabiti najnižji učinkovit odmerek zdravila Zaldiar, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanjem glutationa (npr. kronični alkoholizem), ki so se dalj časa zdravili s paracetamolom v terapevtskem odmerku ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina, so poročali o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje. Za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja je lahko koristno merjenje 5-oksoprolina v urinu.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove negovalce obveščate v zvezi s tem, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Toleranca in motnja zaradi uživanja opioidov (zloraba in odvisnost)

Ob ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo Zaldiar, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihološka odvisnost ter motnja zaradi uporabe opioidov (OUD). Ponavljajoča se uporaba zdravila Zaldiar lahko povzroči motnjo zaradi uporabe opioidov (OUD). Večji odmerki in daljše trajanje zdravljenja z opioidi lahko povečata tveganje za pojav motnje zaradi uporabe opioidov.

Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Zaldiar lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je povečano pri bolnikih z osebno ali družinsko anamnezo (starši ali sorojenci) motenj zaradi uporabe substanc (vključno z motnjami zaradi uživanja alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. huda depresija, anksioznost in osebnostne motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zaldiar in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu zaključka zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznantiti tudi s tveganji in znaki motnje zaradi uporabe opioidov. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika.

Pri bolnikih bo treba spremljati znake iskanja zdravil (npr. prezgodnje zahteve za ponovno predpisovanje zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihoaktivnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s strokovnjakom za zasvojenost.

Zdravilo Zaldiar je potrebno še posebej previdno uporabljati pri bolnikih s poškodbami glave, nagnjenih h konvulzijam, z motnjami delovanja žolčnega trakta, v stanju šoka, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali dihalne funkcije in pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Paracetamol lahko pri prevelikem odmerjanju pri nekaterih bolnikih povzroči poškodbo jeter.

Tudi pri terapevtskih odmerkih in kratkotrajnem zdravljenju se lahko pojavijo simptomi odtegnitvene reakcije, podobni simptomom po odtegnitvi opiatov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek zmanjšati postopoma, da ne pride do odtegnitvenih simptomov, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju. Le redko so poročali o primerih odvisnosti in zlorab (glejte poglavje 4.8).

Ena od študij navaja, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom spodbudila prebuditev bolnika med operacijo. Dokler ne bo na voljo dodatnih informacij, se je treba uporabiti tramadola ob taki anesteziji izogibati.

Zaldiar tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba je kontraindicirana pri:

- neselektivnih zaviralcev MAO

Tveganje za pojav serotonininskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

- selektivnih zaviralcev MAO-A

Ekstrapolacija iz neselektivnih zaviralcev MAO

Tveganje za pojav serotonininskega sindroma: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

- selektivnih zaviralcev MAO-B

Vzbujenje osrednjega živčevja, ki spominja na serotonininski sindrom: driska, tahikardija, hiperhidroza, tresenje, stanje zmedenosti, celo koma.

V primeru, ko je bil bolnik pred kratkim zdravljn z zaviralci MAO, je pred začetkom zdravljenja s tramadolom potrebno počakati dva tedna.

Sočasna uporaba ni priporočljiva z:

- alkoholom

Alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov.

Zaradi vpliva, ki ga ima na budnost, sta lahko vožnja in upravljanje strojev nevarna.

Izogibati se je potrebno zaužitju alkoholnih pijač ali zdravil, ki vsebujejo alkohol.

- karbamazepinom in ostalimi encimskimi induktorji

Tveganje zmanjšane učinka in krajšega delovanja zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola.

- opioidnimi agonisti-antagonisti (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom)

Zmanjšanje analgetičnega učinka zaradi kompetitivne antagonistične vezave na receptorje ter tveganjem pojava odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je potrebno upoštevati:

- Tramadol lahko izzove konvulzije in lahko poveča možnost, da konvulzije povzročijo selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za epileptične napade (npr. bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).

- Sočasna terapevtska uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina-noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotonininski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

- Drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami).

Povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je lahko usodna v primerih prevelikega odmerjanja.

- Zdravila, ki delujejo centralno/zaviralci osrednjega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in narkotičnimi zdravili, ki zavirajo CŽS

Druga zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralno delujoča antihipertenzivna zdravila, talidomid in baklofen.

Ta zdravila lahko povečajo depresijo osrednjega živčevja. Zaradi vpliva, ki ga imajo na budnost, je lahko vožnja ali upravljanje strojev nevarno. Sočasna uporaba zdravila Zalदार s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali druga zdravila, ki delujejo zaviralno na CŽS ali dihanje (npr. drugi opioidi, antitusiki ali zdravila za nadomestno zdravljenje, barbiturati, antipsihotiki, H1-antihistaminiki, alkohol),

poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba v primeru odločitve za sočasno uporabo zdravila Zaldiar z zdravili, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje ali dihanje uporabiti najnižji učinkovit odmerek zdravila Zaldiar in trajanje sočasnega zdravljenja in čim krajše trajanje sočasnega zdravljenja.

- Sočasna uporaba zdravila Zaldiar z gabapentinoidi (gabapentin in pregabalin) lahko povzroči respiratorno depresijo, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.
- Če je potrebno z medicinskega stališča in tudi zaradi obstoječih poročil o povišanih vrednostih INR, moramo v primeru sočasne uporabe zdravila Zaldiar in varfarinu podobnih snovi, redno preverjati protrombinski čas.
- V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika ondansetrona, 5-HT3 antagonist, povečala potreba po tramadolu pri bolnikih s pooperativno bolečino.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je sočasno jemanje povezano s presnovno acidozo s povečano anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Antiholinergiki
Sočasna uporaba zdravila Zaldiar z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. triciklični antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišični relaksanti, zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni) lahko povzroči povečane antiholinergične neželene učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ker je zdravilo Zaldiar fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

- Podatki v zvezi s paracetamolom:

Študije na živalih niso zadostne za zaključke o reproduktivni toksičnosti. Številni podatki pri nosečnicah ne nakazujejo niti na malformacije, niti na toksičnost za plod/novorojenčke. Epidemiološke študije o nevrološkem razvoju otrok, ki so bili v maternici izpostavljeni paracetamolu, ne kažejo nekih dokončnih rezultatov.

- Podatki v zvezi s tramadolom:

Zadostnih dokazov o varni uporabi tramadola pri nosečnicah ni. Uporaba tramadola pred porodom ali med njim ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko povzroči spremembe pri hitrosti dihanja, ki pa običajno niso klinično pomembne. Dolgotrajno zdravljenje med nosečnostjo lahko po porodu vodi do odtegnitvenih simptomov pri novorojenčku, kot posledica privajenosti na zdravilo.

Dojenje

Ker je zdravilo Zaldiar fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se ga med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je potrebno z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom

Zaldiar prekiniti. Prekinitev dojenja v splošnem ni potrebna po enkratnem odmerku zdravila Zaldiar.

- Podatki v zvezi s paracetamolom

Paracetamol se izloča v mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah.

- Podatki v zvezi s tramadolom

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v materinem mleku. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

Plodnost

Nadzor v obdobju trženja ne nakazuje, da bi tramadol vplival na plodnost.

Študije na živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost. Nobena študija o plodnosti ni bila izvedena s kombinacijo tramadola in paracetamola.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki jo lahko še dodatno okrepijo alkohol ali zdravila, ki delujejo zaviralno na osrednje živčevje. Če ima tramadol omenjen vpliv, bolnik ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preskušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola/tramadolijevega klorida, so bili navzea, omotica in zaspanost, ki so se pojavili pri več kot 10 % bolnikov.

Pogostnost je opredeljena takole:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Srčne bolezni:

- Občasni: palpitacije, tahikardija, aritmija

Očesne bolezni:

- Redki: zamegljen vid, mioza, midriaza

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

- Občasni: tinitus

Bolezni prebavil:

- Zelo pogosti: navzea
- Pogosti: bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, bolečina v trebuhu, dispepsija, flatulenca
- Občasni: disfagija, melena

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- Občasni: mrzlica, bolečina v prsih

Preiskave:

- Občasni: povečanje vrednosti transaminaz v krvi

Presnovne in prehranske motnje:

- Neznana: hipoglikemija

Bolezni živčevja:

- Zelo pogosti: omotica, zaspanost
- Pogosti: glavobol, tresenje
- Občasni: nehotene kontrakcije mišic, parestezija, amnezija
- Redki: ataksija, konvulzije, sinkopa, motnje govora

Psihiatrične motnje:

- Pogosti: stanje zmedenosti, spremembe razpoloženja, anksioznost, nervoznost, evforično razpoloženje, motnje spanja
- Občasni: depresija, halucinacije, nočne more
- Redki: delirij, odvisnost

Nadzor v obdobju trženja:

- Zelo redki: zloraba

Bolezni sečil:

- Občasni: albuminurija, motnje odvajanja urina (dizurija in retenca urina)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

- Občasni: dispneja

Bolezni kože in podkožja:

- Pogosti: hiperhidroza, srbečica
- Občasni: kožne reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija)

Žilne bolezni:

- Občasni: hipertenzija, vročinski oblivi

Odvisnost od drog

Ponavljajoča se uporaba zdravila Zadiar lahko povzroči odvisnost od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za nastanek odvisnosti od drog se lahko razlikuje glede na bolnikove individualne dejavnike tveganja, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opiodi (glejte poglavje 4.4).

Čeprav med kliničnimi preskušnji niso zasledili v nadaljevanju navedenih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, možnosti njihovega pojava ne moremo izključiti:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Nadzor v obdobju trženja tramadola je redko pokazal spremembe učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): alergijske reakcije s simptomi v dihalnem sistemu (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): spremembe apetita, motorična šibkost in depresija dihanja.
- Po jemanju tramadola se lahko pojavijo psihični neželeni učinki, ki se od posameznika do posameznika razlikujejo po intenzivnosti in naravi (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Tovrstni neželeni učinki vključujejo spremembe razpoloženja (običajno evforično razpoloženje, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost upočasnjena, občasno pa je povečana) ter spremembe v sposobnosti zaznavanja in občutenja (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Bolezni živčevja: neznana pogostnost: serotoniniski sindrom.
- Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso bile ugotovljene.
- Lahko se pojavijo simptomi odtegnitvenega sindroma od zdravil, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadolijevega klorida se lahko zelo redko pojavijo: napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi v osrednjem živčevju.
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: neznana pogostnost: kolcanje.

Paracetamol

- Neželeni učinki paracetamola so redki, vendar se lahko pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo poročila o krvni diskraziji, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso nujno vzročno povezani z uporabo paracetamola.
- Obstaja kar nekaj poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj z varfarinu podobnimi snovmi. Druge študije ne kažejo nobene spremembe protrombinskega časa.
- Poročali so o zelo redkih primerih hudih kožnih reakcij.
- Presnovne in prehranske motnje: neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): presnovna acidoza s povečano anionsko vrzeljo. Pri bolnikih z dejavniki tveganja, ki so uporabljali paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutationa pri teh bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Zaldiar je fiksna kombinacija učinkovin. V primeru prevelikega odmerjanja so lahko prisotni znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma obeh omenjenih učinkovin.

Poročali so tudi o serotoninskem sindromu.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola:

Na splošno lahko pričakujemo pri zastrupitvi s tramadolom simptome, ki so podobni zastrupitvam z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Omenjeni simptomi vključujejo predvsem: miozo, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in depresijo dihanja do zastoja dihanja in smrti.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola:

Preveliko odmerjanje je še posebej skrb vzbujajoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah pojavijo v obliki bledice, navzee, bruhanja, anoreksije in bolečine v trebuhu. Okvara jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolna acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrni odpovedi sledi encefalopatija, koma in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo se lahko razvije tudi brez predhodne hude okvare jeter. Znani so tudi primeri srčnih aritmij in akutnega vnetja trebušne slinavke.

Pri odraslih, ki vzamejo 7,5–10 g ali več paracetamola, lahko pride do okvare jeter. Smatra se, da se povečana količina toksičnih presnovkov, (ki se sicer ustrezno presnavljajo preko glutationskega encimskega sistema, kadar bolnik zaužije terapevtski odmerek paracetamola) ireverzibilno veže na jetrno tkivo.

Urgentno zdravljenje:

- Takojšnja premestitev v specializirano enoto.
- Vzdrževanje dihalne in cirkulatorne funkcije.
- Pri prevelikem odmerjanju je potrebno pred začetkom zdravljenja čimprej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili plazemsko koncentracijo paracetamola in tramadola ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste opravite na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponovite vsakih 24 ur. Običajno opažamo povišane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Izpraznitev želodca s forsiranjem bruhanja (kadar je bolnik pri zavesti), povzročenega z draženjem ali z izpiranjem želodca.
- Potrebno je začeti s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja kardiovaskularnega sistema; nalokson se uporablja za preprečevanje depresije dihanja zaradi tramadola; epileptične napade lahko obvladujemo z diazepamom.

- Tramadol se s pomočjo hemodialize oziroma hemofiltracije minimalno izloča iz seruma, zato je zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Zaldiar s hemodializo oziroma hemofiltracijo neprimerno.

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju pomembnih zgodnjih simptomov, je potrebno bolnika urgentno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled, poleg tega je vsaki odrasli osebi ali mladostniku, ki je zaužil okoli 7,5 g paracetamola ali več v zadnjih 4 urah, ali otroku, ki je zaužil ≥ 150 mg/kg paracetamola v zadnjih 4 urah, treba opraviti izpiranje želodca. Koncentracije paracetamola v krvi je potrebno izmeriti pozneje kot 4 ure po prevelikem odmerjanju, da bi lahko ocenili tveganje za razvoj okvare jeter (s pomočjo nomograma za določanje prevelikega odmerjanja paracetamola). Morda bo potrebno peroralno dajanje metionina ali intravensko dajanje N-acetilcisteina (NAC), ki imata lahko ugoden vpliv vsaj do 48 ur po prevelikem odmerjanju. Intravenska aplikacija NAC je najbolj učinkovita, če z zdravljenjem začnemo v prvih 8 urah po zaužitju prevelikega odmerka. Vseeno pa je NAC potrebno uporabiti tudi, če je že preteklo prvih 8 ur po prevelikem odmerjanju in z uporabo nadaljevati v celotnem obdobju zdravljenja. Kadar sumimo na obsežno preveliko odmerjanje je takoj potrebno začeti zdravljenje z NAC. Na voljo mora biti splošno podporno zdravljenje.

Ne glede na količino paracetamola, ki naj bi jo bolnik zaužil, je potrebno čim prej uporabiti protistrup za paracetamol, NAC, in sicer peroralno ali intravensko, če je le mogoče v osmih urah po prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: opioidi v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki; tramadol in paracetamol
oznaka ATC: N02AJ13

ANALGETIKI

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Tramadol je čisti neselektivni agonist μ -, δ - in κ -opioidnih receptorjev z večjo afiniteto za μ receptorje. Ostali mehanizmi, ki pripomorejo k analgetičnemu učinku, so zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in zvečanje sproščanja serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina, tramadol tudi v različnih večjih analgetičnih odmerkih ne zavira dihalnega centra. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na kardiovaskularni sistem so običajno zanemarljivi. Učinkovitost tramadola je eno desetino do eno šestino učinkovitosti morfina.

Natančen mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola je neznan in lahko vključuje centralne in periferne učinke.

Zdravilo Zaldiar je uvrščeno na II. stopnjo analgetične lestvice SZO in zato ga mora zdravnik temu primerno ustrezno uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadol se uporablja v obliki racemata in zato [-] in [+] obliki tramadola in njegovega presnovka M1 zasledimo v krvi. Čeprav je absorpcija tramadola po aplikaciji hitra, je vseeno počasnejša kot absorpcija paracetamola (tramadol ima tudi daljši razpolovni čas).

Po enkratnem zaužitju tablet tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg), znaša najvišja plazemska koncentracija 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] in 4,2 μ g/ml

(paracetamol) in je dosežena po 1,8 ure [(+)-tramadol/(-)-tramadol] in po 0,9 ure (paracetamol). Povprečni razpolovni čas izločanja $t_{1/2}$ je pri tramadolu [(+)-tramadol/(-)-tramadol] 5,1/4,7 h in pri paracetamolu 2,5 h.

V okviru farmakokinetičnih študij na zdravih prostovoljcih po enkratni in tudi večkratni peroralni aplikaciji zdravila Zaldiar ni bilo opaziti nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov vsake posamezne učinkovine v primerjavi s parametri, izmerjenimi v primeru, ko sta bili učinkovini uporabljeni ločeno.

Absorpcija:

Racemat tramadola se po peroralni aplikaciji hitro in skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratni aplikaciji 100 mg odmerka je približno 75 %. Po večkratni aplikaciji se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po aplikaciji zdravila Zaldiar je peroralna absorpcija paracetamola hitra in skoraj popolna, poteka pa predvsem v tankem črevesju. Najvišje vrednosti plazemske koncentracije paracetamola so dosežene eno uro po aplikaciji in se ne spremenijo, če se sočasno uporablja tudi tramadol.

Peroralna aplikacija zdravila Zaldiar skupaj s hrano nima nobenega pomembnega učinka na najvišjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola, zato se lahko zdravilo Zaldiar jemlje ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev:

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ($V_{d,B} = 203 \pm 40$ l). Vezava na plazemske proteine je okoli 20 %.

Paracetamol se v veliki meri razporedi po vseh telesnih tkivih razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Relativno majhen del (~20 %) se ga veže na plazemske proteine.

Biotransformacija:

Tramadol se po peroralni aplikaciji obsežno presnavlja. Okoli 30 % odmerka se izloči v urin v nespremenjeni obliki, medtem ko se 60 % odmerka izloči v obliki presnovkov.

Tramadol se z O-demetilacijo, (ki jo katalizira encimski sistem CYP2D6) presnavlja v presnovek M1 in preko N-demetilacije (ki jo katalizira encimski sistem CYP3A) v presnovek M2. M1 se nadalje presnavlja preko N-demetilacije in konjugacije z glukuronsko kislino. Plazemski razpolovni čas izločanja M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti, ki so še močnejše kot pri tramadolu. Vrednosti plazemske koncentracije M1 so nekajkrat nižje kot vrednosti tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih najverjetneje ne spreminja.

Paracetamol se presnavlja predvsem v jetrih preko dveh glavnih jetrnih presnovnih poti: glukuronizacije in sulfatacije. Slednja se lahko hitro nasiči pri odmerkih, ki presegajo terapevtsko priporočene odmerke. Manjši del (manj kot 4 %) se presnavlja s citokromom P 450 v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe hitro detoksificira preko reducirane oblike glutationa in izloči v urinu v konjugirani obliki s cisteinom in merkapturno kislino. Vseeno pa je v primeru obsežnega prevelikega odmerjanja količina tega presnovka povišana.

Izločanje:

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice. Razpolovni čas paracetamola znaša pri odraslih 2 do 3 ure. Razpolovni čas je krajši pri otrocih in rahlo daljši pri novorojenčkih in bolnikih s cirozo. Paracetamol se izloča predvsem s tvorbo odmerka odvisnih glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov. Manj kot 9 % paracetamola se v nespremenjeni obliki izloči v urin. Pri ledvični insuficienci je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Konvencionalne študije, ki uporabljajo trenutno sprejete standarde za oceno toksičnosti za razmnoževanje in razvoj, niso na voljo.

S fiksno kombinacijo (tramadol in paracetamol) niso opravili predkliničnih študij, da bi ocenili karcinogene ali mutagene učinke te kombinacije ali njene učinke na plodnost.

V zarodu podgan, ki so peroralno prejemale kombinacijo tramadola in paracetamola, niso opazili teratogenih učinkov, povezanih z zdravilom.

Kombinacija tramadola in paracetamola se je izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri podganah pri odmerku, toksičnem za mater (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), kar odgovarja 8,3-kratnemu največjemu terapevtskemu odmerku za človeka. Pri takšnih odmerkih niso bili opaženi teratogeni učinki. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani teži ploda in povečani pogostnosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude maternalne toksične učinke (10/87 in 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), niso privedli do toksičnih učinkov za zarodek in plod.

Rezultati standardnih preskusov na mutagenost niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Rezultati preskusov na karcinogenost niso pokazali potencialnega tveganja za človeka, povezanega s tramadolom.

Študije s tramadolom na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, okostenelost in neonatalno umrljivost, povezano z maternalno toksičnostjo. Ni bilo učinkov na plodnost in razvoj mladiča. Tramadol prehaja skozi placento. Ni bilo učinkov na moško in žensko plodnost.

V obsežnih preiskavah se niso pokazala pomembnejša genotoksična tveganja pri jemanju paracetamola v terapevtskih (t.j.netoksičnih) odmerkih.

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri ne-hepatotoksičnih odmerkih paracetamola.

Študije na živalih in obsežne izkušnje pri ljudeh zaenkrat niso pokazale reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
uprašena celuloza
predgelirani škrob

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
koruzni škrob
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E 172)
propilenglikol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta v pretisnih omotih iz papirja/PET/aluminija-PVC.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zaldiar tablete so pakirane v pretisne omote iz papirja/PET/aluminija-PVC. Škatle vsebujejo po 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ali 100 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zaldiar tablete so pakirane v deljive pretisne omote s posameznimi odmerki iz papirja/PET/aluminija-PVC. Škatle vsebujejo po 2 x 1, 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 80 x 1, 90 x 1 ali 100 x 1 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01692/001 – 011; H/05/01692/033 – 043

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 2. 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 4. 10. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 12. 2025