

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

▲ §  
ZARACET®; 37,5 mg/325 mg; film tablete

INN: tramadol/paracetamol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 37,5 mg tramadol-hidrohlorida i 325 mg paracetamola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, svetložute boje.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Zaracet je indikovano za simptomatsku terapiju umerenih do jakih bolova.

Primena leka Zaracet treba da bude ograničena na pacijente za koje se smatra da lečenje umerenog do jakog bola zahteva kombinaciju tramadola i paracetamola (videti odeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### **Doziranje:**

##### Odrasli i adolsecenti (12 godina i stariji)

Primena leka Zaracet treba da bude ograničena na pacijente za koje se smatra da lečenje umerenog do jakog bola zahteva kombinaciju tramadola i paracetamola.

Dozu leka treba individualno prilagoditi svakom pacijentu ponaosob u zavisnosti od intenziteta bola i odgovora na primljenu terapiju. Generalno, potrebno je primeniti najnižu efikasnu dozu.

Preporučena početna doza je 2 tablete. Ako je potrebno mogu se primeniti i dodatne doze, ali se ne sme prekoračiti najveća dozvoljena dnevna doza od 8 tableta (300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola).

Razmak između doza ne sme biti kraći od 6 sati.

Lek se ne sme primeniti duže nego što je neophodno (vidi odeljak 4.4). Ako je zbog prirode ili težine bolesti potrebno ponavljano ili dugotrajno lečenje, neophodno je redovno i pažljivo praćenje pacijenata (uz prekide lečenja, ako je moguće) kako bi se procenila potreba za nastavkom primene leka.

### Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene kombinacije tramadola i paracetamola nije utvrđena kod dece mlađe od 12 godina. Zbog toga se ne preporučuje primena kod dece mlađe od 12 godina.

### Starije osobe

Kod starijih pacijenata mogu se primenjivati uobičajene doze, ali ispitivanja na dobrovoljcima starijim od 75 godina pokazala su da je poluvreme eliminacije tramadola produženo za 17% nakon oralne primene leka. Zbog toga je kod pacijenata starijih od 75 godina preporučeno da razmak između doza ne sme biti kraći od 6 sati zbog prisutnosti tramadola.

### Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega

Zbog prisustva tramadola, primena leka se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min). U slučajevima umerene insuficijencije bubrega (klirens kreatinina 10-30 mL/min) razmak između doza treba produžiti na 12 sati. Pošto se tramadol veoma sporo uklanja hemodijalizom ili hemofiltracijom, obično nije potrebna primena nakon dijalize da bi se održala analgezija.

### Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne sme se primenjivati kombinacija tramadola i paracetamola (videti odeljak 4.3). U slučajevima umerene insuficijencije jetre treba pažljivo razmotriti produženje intervala između dva doziranja (videti odeljak 4.4).

### *Način primene*

Zaracet film tablete su namenjene za oralnu upotrebu.

Tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom vode. Tablete se ne smeju lomiti ili žvakati.

## **4.3. Kontraindikacije**

Kontraindikovana je primena kombinacije tramadola i paracetamola kod:

- preosetljivosti na tramadol, paracetamol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- akutnog trovanja alkoholom, hipnoticima, analgeticima centralnog dejstva, opioidima ili psihotropnim lekovima;
- primene inhibitora monoamino oksidaze (MAO inhibitori) ili tokom dve nedelje od prestanka njihove primene (vidi odeljak 4.5);
- teškog oštećenja funkcije jetre;
- epilepsije koja nije kontrolisana terapijom (vidi odeljak 4.4).

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### *Upozorenja*

- Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina: ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 8 tablete dnevno. Da bi se izbeglo nenamerno predoziranje, pacijente treba savetovati da ne prekoračuju preporučenu dozu i da bez saveta sa lekarom ne primenjuju istovremeno druge lekove koji sadrže paracetamol (uključujući lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta) ili tramadol.
- Ne preporučuje se primena leka Zaracet kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <10 mL/min).
- Ne preporučuje se primena leka Zaracet kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, (videti odeljak 4.3). Rizik od predoziranja paracetamolom je veći kod pacijenata sa alkoholnim oštećenjem jetre kod kojih se nije razvila ciroza. U slučajevima umerenog oštećenja funkcije jetre, treba pažljivo razmotriti produženje intervala između doziranja.
- Ne preporučuje se primena leka Zaracet kod pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom.
- Tramadol nije pogodan za upotrebu kao lek zamene kod pacijenata zavisnih od opioida. Iako je

agonist opioida, tramadol ne može da suzbije simptome obustave nakon prestanka uzimanja morfina.

- Zabeležene su konvulzije kod pacijenata lečenih tramadolom koji su bili podložni napadima ili kod onih koji su uzimali druge lekove koji snižavaju prag napada, pre svega selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, analgetike koji deluju centralno ili lokalnu anesteziju. Pacijente sa epilepsijom koja je kontrolisana terapijom ili pacijente koji su skloni napadima treba lečiti lekom Zaracet samo ako je to neophodno. Konvulzije su bile zabeležene kod pacijenata koji su dobijali tramadol u okviru preporučene doze. Rizik se može povećati kada se prekorači maksimalna preporučena doza tramadola.
- Ne preporučuje se istovremena primena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin) sa kombinacijom tramadola i paracetamola (videti odeljak 4.5).

#### *Posebne mere opreza pri primeni*

Može doći do pojave tolerancije i/ili psihološke zavisnosti čak i pri terapijskim dozama. Klinička potreba za analgetskim lečenjem mora redovno da se proverava (vidi odeljak 4.2.). Kod pacijenata koji su zavisni od opioida i pacijenata koji zloupotrebljavaju lekove ili imaju zavisnost u anamnezi, lečenje se sme sprovoditi samo u kratkim vremenskim intervalima i pod nadzorom lekara.

Neophodan je oprez prilikom primene kombinacije tramadola i paracetamola kod pacijenata:

- sa povredom glave;
- sklonih konvulzijama;
- sa poremećajima žučnih puteva;
- u stanju šoka;
- sa poremećajem svesti nepoznatog uzroka;
- sa poremećajima respiratornog centra ili respiratorne funkcije;
- sa povišenim intrakranijalnim pritiskom.

U slučaju predoziranja paracetamol može izazvati hepatotoksičnost kod nekih pacijenata.

Simptomi obustave, slični onima koji se javljaju tokom prestanka primene opijata, mogu se pojaviti čak i pri terapijskim dozama i kod kratkotrajnog lečenja (videti odeljak 4.8). Simptomi obustave mogu se izbeći postepenim smanjivanjem doze leka prilikom prekidanja uzimanja leka, posebno nakon perioda dugotrajne primene. Retko su zabeleženi slučajevi zavisnosti i zloupotrebe (videti odeljak 4.8).

Simptomi obustave su slični onima koji se javljaju tokom prestanka primene opijata (videti odeljak 4.8).

U jednom ispitivanju zabeleženo je da primena tramadola tokom opšte anestezije sa enfluranom i azot oksidom povećava mogućnost buđenja za vreme anestezije. Dok ne budu dostupni dalji podaci, treba izbegavati primenu tramadola tokom lakših anestezija.

Lek Zaracet sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### ***Istovremena primena kombinacije tramadola i paracetamola kontraindikovana je sa:***

- neselektivnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAO inhibitori) zbog rizika od pojave serotoniniskog sindroma: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija, čak i koma;
- selektivnim MAO-A inhibitorima (ekstrapolirano od neselektivnih MAO inhibitora) zbog rizika od pojave serotoniniskog sindroma: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija i čak i koma;
- selektivnim MAO-B inhibitorima zbog centralnih, ekscitacionih simptoma koji podsećaju na serotoninergički sindrom: dijareja, tahikardija, znojenje, drhtanje, konfuzija i koma.

U slučaju nedavnog lečenja sa MAO inhibitorima, lečenje tramadolom, treba započeti dve nedelje posle prekida lečenja MAO inhibitorima.

***Istovremena primena se ne preporučuje sa:***

- alkoholom, jer pojačava sedativno dejstvo opioidnih analgetika. Uticaj na budnost i pažnju može dovesti do opasnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Treba izbegavati unos alkoholnih pića i lekova koji sadrže alkohol;
- karbamazepinom i ostalim induktorima enzima, zbog rizika od smanjene efikasnosti i kraćeg dejstva usled sniženih koncentracija tramadola u plazmi;
- opioidnim agonistima-antagonistima (buprenorfin, nalbufin, pentazocin) zbog smanjenog analgetskog dejstva kompetitivnom blokadom na receptorima, sa rizikom od pojave simptoma obustave.

***Istovremena primena koja se mora razmotriti:***

- U izolovanim slučajevima zabeležen je serotoniniski sindrom koji je privremeno bio povezan sa terapijskom primenom tramadola u kombinaciji sa drugim serotoninergičkim lekovima kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i triptani. Simptomi serotoniniskog sindroma mogu biti: konfuzija, agitacija, groznica, znojenje, ataksija, hiperrefleksija, mioklonus i dijareja;
- sa drugim opioidnim lekovima (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivnu terapiju), benzodiazepinima i barbituratima, jer istovremena primena povećava rizik od depresije disanja koja može biti smrtonosna u slučajevima predoziranja;
- sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema kao što su drugi opioidni lekovi (uključujući lekove protiv kašlja i supstitutivne terapije), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitici, hipnotici, sedativni antidepressivi i sedativni antihistaminici, neuroleptici, antihipertenzivi centralnog dejstva, talidomid i baklofen, jer ovi lekovi mogu da izazovu pojačanu centralnu depresiju. Uticaj na budnost i pažnju može da dovede do opasnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.
- kada je medicinski indikovano, treba obavljati periodičnu evaluaciju protrombinskog vremena kada se istovremeno primenjuju lek Zaracet i varfarin ili lekovi slični varfarinu, zbog zabeleženih povećanih vrednosti INR-a.
- drugi lekovi poznati kao inhibitori enzimskog sistema CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, jer mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a verovatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj te interakcije nije bio ispitivan.
- lekovi koji snižavaju prag epileptičnih napada, kao što su bupropion, antidepressivi koji inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina, triciklični antidepressivi i neuroleptici, jer istovremena primena tramadola sa tim lekovima može povećati rizik od nastanka konvulzija.
- resorpcija paracetamola može biti ubrzana primenom metoklopramida i domperidona, a usporena primenom holestiramina.
- u ograničenom broju studija, preoperativna ili postoperativna primena antiemetičkog 5-HT3 antagonista, ondansetrona, povećala je potrebu za tramadolom kod pacijenata sa postoperativnim bolovima.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Pošto Zaracet predstavlja fiksnu kombinaciju dve aktivne supstance, od kojih je jedna tramadol, ovaj lek ne sme da se koristiti tokom trudnoće.

- Podaci koji se odnose na paracetamol:

Epidemiološka ispitivanja kod trudnica nisu pokazala štetno dejstvo kada je paracetamol bio primenjen u preporučenim dozama.

- Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol se ne sme primenjivati tokom trudnoće, jer nema dovoljno dostupnih podataka o bezbednosti primene tramadola kod trudnica. Tramadol primenjen pre ili tokom porođaja ne utiče na kontraktilnost materice. Kod novorođenčeta on može da izazove promene u minutnom volumenu disanja koje obično nemaju klinički značaj.

Dugotrajna primena tokom trudnoće može izazvati simptome obustave kod novorođenčadi posle porođaja, kao posledicu navikavanja.

### **Dojenje**

Pošto Zaracet predstavlja fiksnu kombinaciju dve aktivne supstance, od kojih je jedna tramadol, ovaj lek ne sme da se koristiti tokom dojenja.

- Podaci koji se odnose na paracetamol:

Paracetamol se izlučuje u majčino mleko, ali ne u klinički značajnoj količini. Dostupni objavljeni podaci pokazuju da primena paracetamola nije kontraindikovana kod žena koje doje, ako koriste lekove sa jednom aktivnom supstancom – one koji sadrže samo paracetamol.

- Podaci koji se odnose na tramadol:

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mleko u malim količinama. Odojče može da unese oko 0,1% doze koju je uzela majka. Zato se tramadol ne sme koristiti tokom dojenja.

Otpriblike 0,1 % doze tramadola koji majka uzme izlučuje se u mleko. U vremenskom periodu neposredno posle porođaja, dnevne oralne doze do 400 mg koje majka uzme, odgovaraju srednjoj vrednosti količine tramadola koju dojenče unese dojenjem od 3 % majčine doze prilagođene prema telesnoj masi. Stoga se tramadol ne sme uzimati tokom laktacije ili se dojenje treba prekinuti tokom lečenja tramadolom. Prekid dojenja po pravilu nije potreban nakon samo jedne doze tramadola.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Tramadol može izazvati pospanost i vrtoglavicu, koje mogu biti pojačane unosom alkohola ili drugih depresora centralnog nervnog sistema. Za vreme terapije nije dozvoljeno upravljanje vozilima, ni rad sa mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešća neželjena dejstva zabeležena tokom kliničkih ispitivanja sa kombinacijom tramadol/paracetamol bile su mučnina, vrtoglavica i somnolencija, a javljale su se kod više od 10% pacijenata.

Neželjena dejstva klasifikovana su prema sledećim kategorijama:

Veoma često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ );

Veoma retko ( $< 1/10000$ );

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### *Poremećaji metabolizma i ishrane*

Nepoznate učestalosti: hipoglikemija.

#### *Kardiološki poremećaji*

Povremeno: hipertenzija, palpitacije, tahikardija, aritmija.

*Poremećaji nervnog sistema:*

Veoma često: vrtoglavica, somnolencija;

Često: glavobolja, drhtanje;

Povremeno: neželjene mišićne kontrakcije, parestezije, tinitus;

Retko: ataksija, konvulzije, sinkopa.

*Psihijatrijski poremećaji:*

Često: zbunjenost, promene raspoloženja (anksioznost, nervoza, euforija), poremećaji spavanja;

Povremeno: depresija, halucinacije, noćne more, amnezija;

Retko: zavisnost od leka;

Veoma retko: zloupotreba.

*Poremećaji oka:*

Retko: zamagljeni vid.

*Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Povremeno: dispneja.

*Poremećaji gastrointestinalnog sistema:*

Veoma često: mučnina;

Često: povraćanje, konstipacija, suva usta, dijareja, bolovi u trbuhu, dispepsija, nadutost;

Povremeno: disfagija, melena.

*Hepatobilijarni poremećaji:*

Povremeno: povišene vrednosti transaminaza jetre.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:*

Često: znojenje, svrab;

Povremeno: kožne reakcije (npr. osip, urtikarija).

*Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:*

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

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:*

Povremeno: drhtavica, naleti vrućine, bol u grudima.

Iako nisu zapažena tokom kliničkih studija, ne može se isključiti pojava sledećih neželjenih dejstava za koje se zna da su povezana sa primenom tramadola ili paracetamola:

**Tramadol**

- ortostatska hipotenzija, bradikardija, kolaps;
- postmarketinško praćenje tramadola otkrilo je retke poremećaje u dejstvu varfarina, uključujući i produženje protrombinskog vremena;
- Retko: alergijske reakcije sa respiratornim simptomima (npr. dispnea, bronhospazam, zviždanje, angioneurotski edem) i anafilaksija;
- Retko: promene apetita, motorna slabost i depresija disanja;
- Psihijatrijska neželjna dejstva mogu da se jave nakon primene tramadola, a njihova jačina i priroda se razlikuju na individualnom nivou (u zavisnosti od karakteristika ličnosti i trajanja primene leka). Ona uključuju promene raspoloženja, (obično ushićenje, povremeno disforija), promene u aktivnostima (obično supresija, povremeno povećanje) i promene u kognitivnom i senzornom kapacitetu (npr. donošenje odluka, poremećaji percepcije);
- zabeleženo je pogoršanje astme, iako uzročna povezanost nije utvrđena;
- mogu se pojaviti simptomi obustave, slični onima koji se javljaju kod prekida lečenja opijatima, a to su: agitacija, anksioznost, nervoza, nesаница, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi. Ostali simptomi koji se veoma retko mogu javiti kod naglog prekida lečenja

tramadolom su: napadi panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezija, tinitus i neuobičajeni simptomi CNS-a.

### **Paracetamol**

- neželjena dejstva paracetamola su retka, ali može doći do pojave preosetljivosti, uključujući kožni osip. Zabeleženi su slučajevi krvne diskrazije, uključujući trombocitopeniju i agranulocitozu, ali one nisu bile kauzalno povezane sa paracetamolom;
- zabeleženi su veoma retki slučajevi ozbiljnih reakcija na koži;
- zabeleženo je nekoliko slučajeva koji ukazuju na to da paracetamol može izazvati hipoprotrombinemiju ako se primenjuje sa supstancama sličnim varfarinu. U ostalim ispitivanjima nije bilo promena protrombinskog vremena.

### **Prijavlivanje neželjenih reakcija**

Prijavlivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja fiksnom kombinacijom tramadola i paracetamola, simptomi predoziranja mogu biti posledica dejstva tramadola, paracetamola ili obe supstance.

*Simptomi predoziranja tramadolom:*

Kod predoziranja tramadolom mogu se očekivati simptomi slični predoziranju ostalim analgeticima centralnog dejstva (opioidima), a to su: mioza, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaji svesti sve do kome, konvulzije i depresija disanja sve do respiratornog aresta.

*Simptomi predoziranja paracetamolom*

Predoziiranje je od posebne važnosti za malu decu. Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bledilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u stomaku. Oštećenje jetre može postati vidljivo 12 do 48 sati nakon unosa leka. Mogu se pojaviti poremećaji metabolizma glukoze i metabolička acidoza. U teškim trovanjima, oštećenje jetre može napredovati do encefalopatije, kome i smrti. Akutna bubrežna insuficijencija sa akutnom tubularnom nekrozom može se razviti, čak i u odsustvu teškog oštećenja jetre. Srčane aritmije i pankreatitis su takođe bili zabeleženi.

Oštećenje jetre kod odraslih moguće je kod unosa 7,5-10 g ili više paracetamola. Smatra se da se povećana količina toksičnog metabolita ireverzibilno vezuje za tkivo jetre, dok se kod primene normalnih doza paracetamola metabolit detoksikuje glutationom.

Terapija u slučaju predoziranja:

- Pacijenta treba odmah hospitalizovati na specijalizovano odeljenje.
- Treba održavati respiratorne i cirkulatorne funkcije.
- Pre započinjanja terapije, što je pre moguće nakon predoziranja, treba uzeti uzorak krvi da bi se odredile koncentracije paracetamola i tramadola u plazmi i da bi se odredile vrednosti parametara funkcije jetre.

- Analize jetre treba sprovesti na početku (predoziranja) i ponavljati ih na svaka 24 sata. Obično se može primetiti povećanje hepatičnih enzima (AST, ALT), koje se normalizuje posle jedne ili dve nedelje.
- Ispraznite želudac izazivanjem povraćanja kod pacijenata (kada je pacijent u svesnom stanju) iritacijom ili gastričnom lavažom .
- Treba uvesti potporne mere kao što su održavanje prohodnosti disajnih puteva i održavanje kardiovaskularne funkcije; treba koristiti nalokson da bi se sprečila respiratorna depresija; napadi mogu da se kontrolišu diazepamom.
- Tramadol se minimalno eliminiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog, toga terapija akutne intoksikacije lekom Zaracet samo hemodijalizom ili hemofiltracijom nije pogodna za detoksikaciju.

Hitna terapija je ključna kod lečenja predoziranja paracetamolom. Uprkos nedostatku značajnijih ranih simptoma, pacijente treba odmah uputiti u bolnicu gde mogu da dobiju hitnu medicinsku pomoć, a kod odraslih i adolescenata koji su uneli oko 7,5 g paracetamola ili više tokom prethodna 4 sata i kod dece koja su unela  $\geq 150$  mg/kg paracetamola u prethodna 4 sata treba primeniti gastričnu lavažu .

Koncentraciju paracetamola u krvi treba odrediti kada prođe 4 sata nakon predoziranja da bi se mogao proceniti rizik od razvoja oštećenja jetre (putem nomograma predoziranja paracetamolom). Oralna primena metionina ili intravenska primena N-acetilcisteina može biti potrebna, jer oni mogu imati povoljno dejstvo do najmanje 48 sati nakon predoziranja.

Primena intravenskog N-acetilcisteina (NAC) je najkorisnija kada se otpočne u roku od 8 sati nakon unosa prevelike doze. Međutim, NAC treba dati i ako je prošlo više od 8 sati nakon unosa prevelike doze i nastaviti sa njegovom primenom tokom cele terapije. NAC terapiju treba hitno otpočeti kada se sumnja na masivno predoziranje. Moraju biti dostupne opšte potporne mere.

Bez obzira na prijavljenu količinu uzetog paracetamola, antidot za paracetamol, NAC, treba primeniti oralno ili intravenski, što pre, ako je moguće u roku od 8 sati posle uzimanja prevelike doze.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Opioidi; Opioidi u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima;

**ATC šifra:** N02AJ13

Tramadol je opioidni analgetik koji deluje na centralni nervni sistem. Tramadol je čisti neselektivni agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidnih receptora, sa većim afinitetom za  $\mu$  receptore. Drugi mehanizmi koji učestvuju u njegovom analgetskom delovanju su inhibicija ponovnog preuzimanja noradrenalina i povećano oslobađanje serotonina. Tramadol ima antitusičko dejstvo. Za razliku od morfina, u širokom opsegu analgetskih doza, tramadol nema depresivno dejstvo na respiratornu funkciju. Slično ovome, gastrointestinalni motilitet nije izmenjen. Kardiovaskularna dejstva su obično neznatna. Smatra se da jačina tramadola iznosi jednu desetinu do jedne šestine jačine morfina.

Precizan mehanizam analgetskih svojstava paracetamola nije poznat i može da uključuje centralna i periferna dejstva.

Fiksna kombinacija tramadol/paracetamol pozicionirana je kao analgetik drugog stepena na skali bola Svetske zdravstvene organizacije i lekari treba da je primenjuju u skladu sa tim.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

Tramadol se primenjuje u racemskom obliku, pa su u krvi nađeni i [-] i [+] oblik tramadola kao i njegov metabolit M1. Iako se tramadol brzo resorbuje nakon primene, njegova resorpcija je sporija (i njegovo poluvreme eliminacije je duže) od paracetamola.



Nakon primene jednokratne doze tablete tramadol/paracetamola (37,5 mg/325 mg), maksimalna koncentracija u plazmi od 64,3/55,5 nanogram/mL [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 4,2 mikrograma/mL (paracetamol) postiže se nakon 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 0,9 h (paracetamol). Srednje poluvreme eliminacije je 5,1/4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 h (paracetamol).

Tokom farmakokinetičkih ispitivanja kod zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne i ponavljane oralne primene kombinacije tramadol/paracetamola, nisu bile zabeležene klinički značajne promene u kinetičkim parametrima svake od aktivnih supstanci u poređenju sa parametrima aktivnih supstanci primenjenih pojedinačno.

#### Resorpcija

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

Nakon oralne primene kombinacije tramadol/paracetamola resorpcija paracetamola je brza i gotovo potpuna i odvija se uglavnom u tankom crevu. Maksimalne koncentracije paracetamola postižu se za 1 sat i tokom istovremene primene tramadola se ne menjaju.

Istovremena oralna primena kombinacije tramadol/paracetamola sa hranom nema značajan uticaj na maksimalne koncentracije niti produžava resorpciju tramadola ili paracetamola. Zbog toga se lek može primeniti nezavisno od obroka.

#### Distribucija

Tramadol ima visok afinitet za tkiva ( $V_{d\beta}=203\pm 40$  L). Za proteine plazme se vezuje oko 20%.

Izgleda da se paracetamol široko distribuira, u većinu tkiva u organizmi, osim masnog tkiva. Prividan volumen distribucije je oko 0,9 L/kg. Relativno mali deo (~20%) paracetamola se vezuje za proteine plazme

#### Biotransformacija

Tramadol se u velikoj meri metaboliše nakon oralne primene. Oko 30% doze se izlučuje urinom kao nepromenjeni lek, dok se 60% doze izlučuje u obliku metabolita.

Tramadol se metaboliše O-demetilacijom (katalizovan enzimom CYP2D6) na metabolit M1, a N-demetilacijom (katalizovan CYP3A) na metabolit M2. M1 se dalje metaboliše N-demetilacijom i konjugacijom sa glukuronskom kiselinom. Poluvreme eliminacije M1 iz plazme je 7 sati. Metabolit M1 ima analgetska svojstva i jači je od osnovnog leka. Koncentracije M1 u plazmi su višekratno niže od tramadola pa se njegov doprinos kliničkom dejstvu čini malo verovatnim čak i kod višestrukog doziranja.

Paracetamol se uglavnom metaboliše u jetri preko dva glavna hepaticka puta: glukuronidacijom i sulfatacijom. Može doći do veoma brzog zasićenja kasnijeg puta pri dozama većim od terapijskih. Mali deo (manje od 4%) metaboliše se putem citohroma P450 u aktivni intermedijarni oblik (N-acetil benzokvinonimin), koji se pod normalnim okolnostima primene, brzo detoksikuje redukovanim glutationom i izlučuje urinom nakon konjugacije u cistein i merkapturnu kiselinu. Međutim, prilikom masivnog predoziranja, količina ovog metabolita je povećana.

#### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti se gotovo u potpunosti izlučuju putem bubrega. Poluvreme eliminacije paracetamola je oko 2 do 3 sata kod odraslih. Kod dece je kraće, a nešto duže kod novorođenčadi i pacijenata sa cirozom jetre.

Paracetamol se uglavnom eliminiše dozno-zavisnim formiranjem derivata glukuro-konjugata i sulfokonjugata. Manje od 9% paracetamola se izlučuje nepromenjeno urinom. Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, poluvreme eliminacije obe supstance je produženo.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Fiksna kombinacija (tramadol i paracetamol) nije ispitana u pretkliničkim studijama radi procene karcinogenog i mutagenog delovanja ili njenog delovanja na fertilitet.

Na mladuncima pacova koji su tretirani peroralno fiksnom kombinacijom tramadol/paracetamol nije uočeno teratogeno dejstvo koje bi se mogli pripisati delovanju leka.

Embriotoksično i fetotoksično delovanje kombinacije tramadol/paracetamol dokazano je kod pacova 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 kod čoveka. Pri istim dozama nije uočeno teratogeno delovanje. Toksičnost po embrion i fetus dovodi do smanjene mase fetusa i povećanja prekobrojnih rebara. Manje doze, koje su prouzrokovale manje ozbiljna toksična dejstva na majku (10/87 i 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nisu dovele do bilo kakvih toksičnih dejstava po embrion ili fetus.

Rezultati standardnih testova mutagenosti nisu otkrili mogući rizik genotoksičnog delovanja tramadola kod ljudi.

Rezultati testiranja kancerogenosti ne ukazuju na potencijalni rizik od tramadola kod ljudi.

Studije na životinjama sa tramadolom, pri veoma visokim dozama, otkrile su dejstva na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet, povezan sa toksičnošću kod majke. Nije bilo uticaja na reproduktivne performanse fertiliteta ni na razvoj potomaka. Tramadol prolazi kroz placentu. Nisu zapažena dejstva na fertilitet nakon primene oralnih doza tramadola i do 50 mg/kg kod mužjaka pacova i 75 mg/kg kod ženki pacova.

Intenzivna istraživanja nisu ukazala na odgovarajući rizik od genotoksičnog delovanja paracetamola pri terapijskim (tj. netoksičnim) dozama.

Dugotrajna istraživanja sa pacovima i miševima nisu pružila dokaze o relevantnom kancerogenom dejstvu pri dozama paracetamola koje nisu hepatotoksične.

Ispitivanja na životinjama i opsežno iskustvo kod ljudi do danas nisu dali dokaze o reproduktivnoj toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### ***Jezgro tablete***

Celuloza, prašak;  
Skrob, preželatinizovan;  
Skrob, kukuruzni;  
Natrijum-skrobglikolat, tip A;  
Magnezijum-stearat.

#### ***Omotač tablete***

*Opadry II yellow, No. 33G32799*  
Hipromeloza 6 cP;  
Titan-dioksid (E171);  
Laktoza, monohidrat;  
Makrogol;  
Triacetin;  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC),  
Mosorska 1, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: 515-01-00760-18-002

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 08.07.2013.

Datum obnove dozvole: 12.03.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.