

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ЗАРАЦЕТ 37,5 mg/325 mg филм-обложени таблети
tramadol, paracetamol

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 37,5 mg трамадол хидрохлорид и 325 mg парацетамол.

Експципиенс со познат ефект: една филм-обложена таблета содржи 2,68 mg лактоза монохидрат.

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Зарацет 37,5 mg/325 mg филм-обложените таблети се бледо жолти, овални и биконвексни.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Комбинацијата на трамадол и парацетамол е индицирана за симптоматско лекување на умерена до јака болка.

Употребата на лекот мора да биде ограничена на болни за чија умерена до јака болка се смета дека бара употреба на комбинација на трамадол и парацетамол (видете го поглавјето 5.1).

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни и адолесценти (12 години и постари)

Употребата на лекот мора да биде ограничена на болни за чија умерена до јака болка се смета дека бара употреба на комбинација на трамадол и парацетамол (видете го поглавјето 5.1).

Дозата треба да биде индивидуално приспособена, земајќи го предвид интензитетот на болката и одговорот на болниот. Општо земено, треба да се употреби најниската ефикасна доза.



Препорачана почетна доза е 2 таблети. Дополнителни дози можат да се применат ако тоа е потребно, но не смее да се пречекори најголемата дозволена дневна доза од 8 таблети (300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол).

Временското растојание меѓу дозите не смее да биде помал од 6 часа.

Лекот не смее да се употребува подолго отколку што е неопходно (видете го поглавјето 4.4). Ако поради природата или тежината на болеста е потребно повторувано или долготрајно лекување, неопходно е редовно и внимателно следење на болниот (со прекинување на лекувањето, ако е можно) за да се процени потребата за продолжување со употреба на лекот.

Педијатриска популација

Делотворноста и безбедноста на употреба на комбинацијата на трамадол и парацетамол не е утврдена кај деца помлади од 12 години. Затоа примената кај деца помлади од 12 години не се препорачува.

Постари лица

Можна е примена на вообичаени дози, иако треба да се нагласи дека кај доброволци постари од 75 години е забележан продолжен полуживот на елиминацијата за 17% по орална примена. Кај болни постари од 75 години се препорачува најмалото временско растојание меѓу две дози на лекот да не е помал од 6 часа поради содржината на трамадол во лекот.

Болни со бубрежна инсуфициенција

Поради присутноста на трамадол, употребата на лекот не се препорачува кај болни со тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин <10 ml/min). Во случаи на умерена бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин помеѓу 10 и 30 ml/min) временското растојание помеѓу дозите треба да се продолжи на 12 часа. Бидејќи трамадол многу бавно се отстранува со хемодијализа или хемотифилтрација, употреба на трамадол по дијализа поради одржување на аналгезија обично не е потребна.

Болни со инсуфициенција на црниот дроб

Кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб комбинацијата на трамадол и парацетамол не смее да се употребува (видете го поглавјето 4.3). Во случаи на умерена инсуфициенција на црниот дроб треба внимателно да се разгледа можноста за продолжување на временското растојание помеѓу две дозирања на овој лек (видете го поглавјето 4.4).

Начин на употреба

Таблетите се за орална примена.

Таблетите треба да се проголтаат цели, со доволна количина на течност. Не смеат да се кршат ниту цвакаат.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

- преосетливост кон трамадол, парацетамол или кон некој од ексципиентите наведени во поглавјето 6.1;



- акутно труење со алкохол, хипнотици, аналгетици со централно дејство, опиоиди или психотропни лекови;
- Зарацет не смее да се употребува кај болни кои употребуваат инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) или за време на две недели од престанувањето на нивната употреба (видете го поглавјето 4.5);
- тешко оштетување на функцијата на црниот дроб;
- епилепсија која не е контролирана со лекови (видете го поглавјето 4.4).

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Предупредувања

Возрасни и деца постари од 12 години: Не смее да се надмине максималната доза од 8 таблети на Зарацет.

Со цел да се избегне ненамерно предозирање, болните треба да се посоветуваат да не ја надминуваат препорачаната доза и без советување со лекарот да не применуваат истовремено други лекови кои содржат парацетамол (вклучувајќи лекови кои можат да се набават без лекарски рецепт) или трамадол.

Во случај на тешка бубрежна инсуфициенција (клиренс на креатинин <10 ml/min) не се препорачува употреба на овој лек.

Кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб лекот не смее да се употребува (видете го поглавјето 4.3). Ризикот од предозирање со парацетамол е поголем кај болни со алкохолна болест на црниот дроб кај кои не е развиена цироза. Во случаи на умерена инсуфициенција на црниот дроб треба внимателно да се разгледа продолжувањето на временското растојание помеѓу дозите.

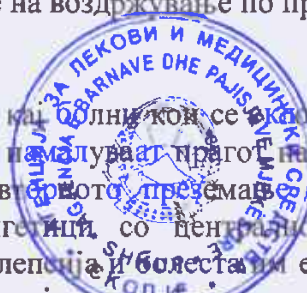
Кај болни со тешка респираторна инсуфициенција, употребата на комбинацијата на трамадол и парацетамол не се препорачува.

Нарушување на дишењето поврзано со спиење

Опиоидите можат да предизвикаат нарушување на дишењето поврзано со спиењето, вклучително и централна апнеја (CSA) и хипоксемија поврзана со спиењето. Употребата на опиоиди може да го зголеми ризикот од CSA зависно од дозата. Кај пациенти кои развиваат CSA, треба да се разгледа намалување на вкупната доза на опиоидите.

Трамадол не е погодна замена при лекување на болни зависни од опиоиди. Иако е опиоиден агонист, не може да ги потисне симптомите на воздржување по престанување на употребата на морфиум.

При лекување со трамадол забележани се конвулзии кај болни кои се експонирани кон напади или кај оние кои употребувале други лекови кои го намалуваат прагот на осетливост за напади, а посебно селективни инхибитори на поврнатото преземање на серотонин, трициклични антидепресиви, антипсихотици, аналгетици со централно дејство или локални анестетици. Болните кои боледуваат од епилепсија и болестата не е контролирана со лекување, како и болни склони кон напади, можат да ја употребуваат комбинацијата на трамадол и парацетамол само кога тоа е неопходно. Конвулзии се јавувале и кај болни кои



употребувале трамадол во препорачани дози. Ризикот може да се зголеми кога дозите на трамадол ќе ја надминат горната граница на препорачана доза.

Истовремената примена на опиоидни агонисти-антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин) со комбинацијата на трамадол и парацетамол не се препорачува (видете го поглавјето 4.5).

Мерки на претпазливост при примена

Може да дојде до појава на толеранција и/или психолошка зависност дури и при терапевтски дози особено по долготрајна примена.

Клиничката потреба за аналгетско лекување треба редовно да се проверува (видете го поглавјето 4.2). Кај болни кои се зависни од опиоиди и болни со злоупотреба на лекови или зависност во анамнезата, лекувањето смее да се спроведува само во кратки интервали и под надзор на лекарот.

Овој лек треба со претпазливост да се употребува кај болни со кранијална траума, кај болни склони кон конвулзивни нарушувања, кај болни со нарушување на билијарен тракт, кај болни во состојба на шок или на променета состојба на свеста поради непознати причини, кај болни со нарушувања кои влијаат врз респираторниот центар или респираторната функција или кај болни со зголемен интракранијален притисок.

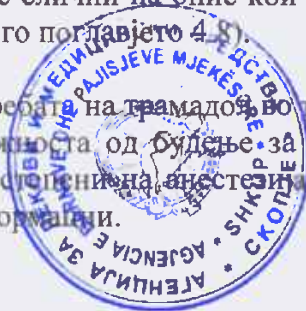
Се препорачува претпазливост кога парацетамолот се применува истовремено со флуоксацилин поради зголемен ризик од метаболна ацидоза со зголемен анјонски јаз (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), особено кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, сепса, неухранетост и други извори на дефицит на глутатион (на пример, хроничен алкохолизам), како и како кај оние кои користат максимални дневни дози на парацетамол. Се препорачува внимателно следење, вклучувајќи го испитувањето за мерење на 5-оксопролин во урина.

Предозирањето со парацетамол кај некои болни може да предизвика хепатототксичност.

Симптомите на воздржување, слични со оние кои се јавуваат за време на престанување на примена на опијати, можат да се јават дури и при терапевтски дози и кај краткотрајно лекување (видете го поглавјето 4.8). Симптомите на воздржување можат да се избегнат со постепено намалување на дозата на лекот при прекинување на употреба на лекот, особено по период на долготрајна примена. Ретко се забележани случаи на зависност и злоупотреба (видете го поглавјето 4.8).

Можат да се јават симптоми на воздржување слични на оние кои се јавуваат за време на престанување на примена на опијати (видете го поглавјето 4.8).

Во едно испитување забележано е дека употребата на трамадол во тек на општа анестезија со енфлуран и азот оксид ја зголемува можноста од будење за време на анестезијата. Употребата на трамадол за време на благи степени на анестезија треба да се избегнува додека не бидат достапни дополнителни информации.



Ризик од истовремената употреба на седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови:

Истовремена употреба на ЗАРАЦЕТ и седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови може да резултира со седација, респираторна депресија, кома и смрт. Поради тие ризици, препишувањето на лекови за истовремена употреба со овие седативни лекови може да биде резервирано за пациенти за кои не се можни алтернативни опции на лекување. Ако е донесена одлука за препишување на ЗАРАЦЕТ за истовремена употреба со седативните лекови, треба да се користи најниска ефикасна доза, а времетраењето на лекувањето треба да биде што е можно пократко.

Пациентите треба внимателно да се следат поради знаци и симптоми на респираторна депресија и седација. Поради тоа, строго се препорачува пациентите и нивните старатели да се информираат за тие симптоми (видете го поглавјето 4.5).

Метаболизам преку CYP2D6

Трамадолот се метаболизира преку црнодробниот ензим CYP2D6. Ако болниот има намалување или потполн недостаток на овој ензим, можеби нема да биде можно да се постигне соодветно аналгетско дејство. Проценките укажуваат дека до 7% на белата популација може да ја има оваа дефициенција. Меѓутоа, ако болниот има многу брз метаболитатор, дури и кај вообичаено препишувани дози постои ризик од развивање на <несаканите дејства> на опиоидна токсичност.

Општите симптоми на опиоидна токсичност вклучуваат конфузија, сомноленција, плитко дишење, стеснети зеници, мачнина, повраќање, констипација и губење на апетит. Во тешки случаи тоа може да вклучува циркулаторна и респираторна депресија кои можат да бидат опасни за живот и во многу ретки случаи можат да бидат смртоносни.

Проценките на преваленција на многу брзи метаболитатори кај различни популации се сумирани во продолжение:

Популација	Преваленција %
африканска/етиопска	29%
афроамериканска	3,4% до 6,5%
азиска	1,2% до 2%
бела	3,6% до 6,5%
грчка	6,0%
унгарска	1,9%
северноевропска	1% до 2%

Адренална инсуфициенција

Опиоидните аналгетици понекогаш можат да предизвикаат реверзибилна адренална инсуфициенција што бара следење на пациентот и терапија за замена на глукокортикоиди. Симптомите на акутна или хронична адренална инсуфициенција може да вклучуваат, на пример, силна болка во стомакот, гадење и повраќање, низок крвен притисок, екстреман замор, намален апетит и губење на тежината.

Серотонински синдром



Серотонински синдром, болест потенцијално опасна по живот, пријавена е кај пациенти кои примале трамадол во комбинација со други серотонергични агенси или трамадол како монотерапија (видете ги деловите 4.5, 4.8 и 4.9).

Доколку клинички е оправдано истовремено лекување со други серотонергични агенси, се препорачува внимателно следење на пациентите, особено на почетокот на лекувањето и при зголемување на дозата.

Симптомите на серотонинскиот синдром може да вклучуваат промени во менталната состојба, автономна нестабилност, невромускулни абнормалности и/или гастроинтестинални симптоми.

Ако постои сомневање за серотонински синдром, треба да се размисли за намалување на дозата или прекин на терапијата, во зависност од тежината на симптомите. Прекинувањето на лекувањето со серотонергични лекови обично доведува до брзо подобрување на состојбата.

Постоперативна примена кај деца

Во објавената литература пријавени се случаи на постоперативна примена на трамадол кај деца по тонзилектомија и/или аденоидектомија поради опструктивна апнеа при спиење која довела до ретки, ама по живот опасни несакани дејства. Потребна е изречна претпазливост при примената на трамадол за ублажување на постоперативна болка кај деца и треба внимателно да се следи појавата на симптоми на опиоидна токсичност, вклучувајќи ја и респираторната депресија.

Деца со компромитирана респираторна функција

Не се препорачува примена на трамадол кај деца кај кои постои можност за компромитирана респираторна функција, вклучувајќи невромускуларни нарушувања, тешки срцеви или респираторни состојби, инфекции на горните дишни патишта или белите дробови, повеќекратни трауми или опсежни хируршки зафати. Овие фактори можат да ги влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Зарадет таблетите содржат лактоза па болните со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на Лап-лактаза или со малапсорпција на глукоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Контраиндицирана е истовремена примена со:

- **Неселективни МАО инхибитори**

Ризик од појава на серотонергичен синдром: пролив, тахикардија, потење, треперење, збунетост, дури и кома.

- **Селективни МАО-А инхибитори**

Екстраполација на податоците за неселективни МАО инхибитори.

Ризик од појава на серотонергичен синдром: пролив, тахикардија, потење, треперење, збунетост, дури и кома.

- **Селективни МАО-В инхибитори**



Средишни експитациски симптоми кои потсетуваат на серотонергичен синдром: пролив, тахикардија, потење, треперење, збунетост, дури и кома.

Во случај на скорешно лекување со MAO инхибитори, треба да се направи временско растојание од најмалку 2 недели пред почетокот на терапија со трамадол.

Не се препорачува истовремена примена со:

- Алкохол

Алкохолот го засилува седативното дејство на опиоидните аналгетици.

Управувањето со возила и со машини може да биде опасно поради влијание врз будноста и вниманието на болните. Треба да се избегнува консумацијата на алкохолни пијалоци и лекови кои содржат алкохол.

- Карбамазепин и други индуктори на ензими

Заради ризикот од намалена ефикасност и пократко дејство како резултат на намалените концентрации на трамадол во плазмата.

- Опиоидни агонисти/антагонисти (налбуфин, бупренорфин, пентазоцин)

Намалено е аналгетското дејство поради конкурентското блокирање на рецепторите и постои ризик од појава на симптоми на воздржување.

Истовремена примена која мора да се разгледа:

- Истовремена терапевтска употреба на трамадол и серотонергични лекови, како што се селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин (SSRI), инхибитори на повторното внесување на серотонин-норепинефрин (SNRI), MAO инхибитори (види дел 4.3), трициклични антидепресиви и миртазапин може да предизвикаат серотонински синдром, состојба потенцијално опасна по живот (види делови 4.4 и 4.8).
- Со други опиоидни лекови (вклучувајќи лекови против кашлица и супституциона терапија во рехабилитација), бензодиазепини и барбитурати, затоа што истовремената примена го зголемува ризикот од депресија на дишењето што може да биде смртоносно во случаи на предозирање.
- Со други депресори на централниот нервен систем, како што се други опиоидни лекови (лекови против кашлица и супституциона терапија во рехабилитација), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седирачки антидепресиви и антихистаминици, невролептици, антихипертензивни со централно дејство, талидомид и баклофен, затоа што овие лекови можат да предизвикаат централна депресија. Затоа, заради ваквото влијание врз будноста и вниманието, управувањето со возила и употребата на машини може да биде опасно.
- При примена на комбинација на трамадол и парацетамол со варфарин, како и со лекови слични на варфарин, потребна е постојана проверка на протромбинското време заради забележаните зголемени INR вредности.
- Другите лекови познати како инхибитори на ензимскиот систем CYP3A4, како што се кетоназол и еритромицин, можат да го инхибираат метаболизмот на трамадол (N-

деметилација), а веројатно и метаболизмот на активниот О-деметиран метаболит. Клиничкото значење на таа интеракција не е испитувано.

- Лекови кои го снижуваат прагот на нападите, како што се бупропион, антидепресиви кои го инхибираат повторното преземање на серотонин, трициклични антидепресиви и невroleптици. Истовремената примена на трамадол со овие лекови може да го зголеми ризикот од појава на конвулзии. Апсорпцијата на парацетамол може да биде забрзана со примена на метоклопрамид и домперидон, а забавена со примена на холестирамин.
- Во ограничен број на испитувања ондансетронот (5-HT₃ антагонист, дејствува против мачнина) применет пред или по операција, ја зголеми потребата на болниот со постоперативна болка за трамадол.

Седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови:

Истовремена употреба на опиоиди со седативни лекови како што се бензодиазепини или поврзани лекови, го зголемува ризикот од седација, респираторна депресија, кома и смрт поради адитивен депресивен ефект врз ЦНС. Дозата и времетраењето на истовремената употреба треба да се ограничи (видете го поглавјето 4.4).

Потребна е претпазливост при истовремена употреба на парацетамол и флуоксацилин бидејќи истовремената употреба на овие лекови е поврзана со метаболна ацидоза со зголемен анјонски јаз, особено кај пациенти со фактори на ризик (види дел 4.4).

4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Со оглед на тоа што овој лек е фиксна комбинација на активни материи која содржи трамадол, не смее да се применува за време на бременоста.

Податоци кои се однесуваат на парацетамол:

Епидемиолошките испитувања кај бремени жени не покажале негативни ефекти кога парацетамол се применувал во препорачаните дози.

Опширните податоци кај бремени жени не укажуваат на појава на малформации ниту фето/неонатални токсични ефекти. Епидемиолошките испитувања на невролошкиот развој на децата изложени на парацетамол *in utero* не дадоа резултати врз основа на кои може да се донесе конечен заклучок. Доколку е клинички неопходно, парацетамолот може да се применува за време на бременоста. Сепак, треба да се применува во најниска ефективна доза со најкратко можно времетраење на лекување и со најниска можна зачестеност на дозирање.

Податоци кои се однесуваат на трамадол:

Трамадол не смее да се применува за време на бременоста, затоа што нема доволно достапни податоци за процена на безбедност на примената на трамадол кај бремени жени. Трамадол применет пред или за време на раѓањето не влијае на контрактилноста на матката. Кај новороденчињата може да предизвика промена во респираторниот волумен на дишењето кои обично не се клинички значајни. Долготрајната примена за време на



бременоста може да предизвика симптоми на воздржување кај новороденчињата по раѓањето, како последица од навикнување.

Доење

Со оглед на тоа што овој лек е фиксна комбинација на активни материи која содржи трамадол, не смее да се применува за време на доењето.

Податоци кои се однесуваат на парацетамол:

Парацетамол се излачува во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина. Врз основа на достапните објавени податоци, за време на бременоста не е контраиндицирана употребата на лекови кои содржат само парацетамол.

Податоци кои се однесуваат на трамадол:

Околу 0,1 % од дозата на трамадол која ја зема мајката се излачува во мајчиното млеко. Во случај на перорална примена на дневна доза до 400 mg кај мајката за време на период непосредно по породувањето, тоа одговара на средна количина на трамадол која ја проголтава доенчето од 3% на дозата приспособена според телесната тежина на мајката. Поради тоа трамадолот не смее да се применува за време на доење или доењето треба да се прекине за време на лекување со трамадол. Прекинување на доењето не е потребно ако се примени само една доза на трамадол.

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Трамадолот може да предизвика зашеметеност и вртоглавица, кои можат да бидат засилени со внесување на алкохол или на други депресори на централниот нервен систем. Во тој случај болниот не смее да управува со возила или машини.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчести несакани дејства забележани за време на клиничките испитувања со комбинацијата трамадол/парацетамол беа мачнина, вртоглавица и сомноленција, а се јавуваа кај повеќе од 10% болни.

Несаканите дејства се наведени според MedDRA зачестеност на појавување и класификација на органски системи. Се користат следниве групи на зачестеност: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$), помалку често ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

MedDRA- класификација на органски системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната	Непознато	хипогликемија
Психијатриски нарушувања	Често	збунетост, промени на расположението, анксиозност, нервоза, еуфорија, нарушено спиење
	Помалку често	депресија, халуцинации, ноќни кошмари, амнезија
	Ретко	зависност од лекот
	Непознато	злоупотреба*

MedDRA- класификација на органски системи	Зачестеност	Несакани дејства
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	вртоглавица, сомноленција
	Често	главоболка, треперење
	Помалку често	несакани мускулни контракции, парестезии
	Ретко	атаксија, конвулзии, синкопа, нарушување во говорот
	Непознато	серотонински синдром
Нарушувања на очите	Ретко	замаглен вид, миопа, миопија.
Нарушувања на ушите и лавиринтот	Помалку често	тинитус
Срцеви нарушувања	Помалку често	палпитации, тахикардија, аритмија
Васкуларни нарушувања	Помалку често	хипертензија, напади на топлина
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку често	диспнеа
	Непознато	икање
Нарушувања на дигестивниот систем	Многу често	мачнина.
	Често	повраќање, констипација, сува уста, пролив, болки во абдоменот, диспепсија, флатуленција
	Помалку често	дисфагија, мелена
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Често	потене, јадеж.
	Помалку често	кожни реакции (на пр. исипување, уртикарија)
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Помалку често	албинурија, нарушување на мокрењето (дизурија или ретенција на урината)
Општи нарушувања и реакции на местото на примената	Помалку често	треперење, болка во градниот кош
Испитувања	Помалку често	зголемени вредности на црнодробните трансаминази

* постмаркетиншко следење

Иако за време на клиничките испитувања не се забележани, не можат да се исклучат следните несакани дејства за кои се знае дека се поврзани со употреба на трамадол или парацетамол:

Трамадол:

- ортостатска хипотензија, брадикардија, колапс;
- пост-маркетиншкото следење на трамадол открило ретки промени на дејството на варфарин, вклучувајќи и продолжување на протромбинското време;
- Ретко: алергиски реакции со респираторни симптоми (на пр. диспнеа, бронхоспазам, пискање, ангионевротски едем) и анафилаксија;
- Ретко: промени на апетитот, моторичка слабост и диспепсија на дишењето;
- Психичките несакани дејства можат да се јават при употреба на трамадол, а индивидуално се разликуваат по јачина и траење зависно од личноста на болниот и траењето на лекувањето). Вклучуваат промени на расположението (обично восхит, повремено дисфорија), промена на активноста (обично намалување, повремено зголемување) и промени во когнитивниот и емоционалниот дел на личноста (на пр. однесување при донесување одлуки, нарушување на перцепцијата).
- Забележано е влошување на астмата, иако причинската поврзаност не е утврдена.

- Можат да се појават симптоми на воздржување, слични на оние кои се јавуваат при прекинување на лекувањето со опијати, а тоа се: агитација, анксиозност, нервоза, бессоница, хиперкинезија, тремор и симптоми на дигестивниот тракт. Други симптоми кои можат да се јават при нагло прекинување на лекувањето со трамадол се напади на паника, тешка анксиозност, халуцинации, парестезија, тинитус и невообичаени симптоми на ЦНС.

Парацетамол:

- Несаканите дејства на парацетамол се ретки, но може да дојде до појава на преосетливост, вклучувајќи и кожно исипување. Забележани се случаи на крвна дискразија, вклучувајќи тромбоцитопенија и агранулоцитоза, но тие појави не беа нужно поврзани со примената на парацетамол.
- Забележани се многу ретки случаи на сериозни кожни реакции.
- Забележани се неколку случаи кои укажуваат на тоа дека парацетамол може да предизвика хипопротромбинемија ако се применува со материи слични на варфаринот. Во другите испитувања немаше промени на протромбинското време.

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. ПРЕДОЗИРАЊЕ

Во случај на предозирање со фиксната комбинација на трамадол и парацетамол, симптомите на предозирање можат да бидат последица од дејството на трамадол, парацетамол или на двете материи.

Симптоми на предозирање со трамадол

При предозирање со трамадол можат да се очекуваат симптоми слични на оние при предозирање со другите аналгетици со централно дејство (опиоиди), а тоа се главно миоза, повраќање, кардиоваскуларен колапс, нарушување на свеста па сè до кома, конвулзии и депресија на дишењето, сè до респираторен арест.

Пријавени се случаи на серотонински синдром.

Симптоми на предозирање со парацетамол

Предозирањето е од посебна важност за малите деца.

Симптомите на предозирање со парацетамол во првите 24 часа се бледило, мачнина, повраќање, анорексија и болка во абдоменот. Општетувањето на црниот дроб може да стане видно 12 до 48 часа по внесувањето на лекот. Може да се појави абнормалност на метаболизмот на гликозата и метаболна ацидоза. При тешки труења, затајувањето на



црниот дроб може да напредува до енцефалопатија, кома и смрт. Акутно затајување на бубрезите со акутна тубуларна некроза може да се развие, дури и во случај на непостоење на тешко оштетување на црниот дроб. Срцеви аритмии и панкреатитис исто така се забележани.

Кај возрасните оштетувањето на црниот дроб е возможно при внесување на 7,5 до 10 g или повеќе парацетамол. Се смета дека зголемената количина на токсичниот метаболит (кој вообичаено адекватно се детоксицира со глутатионот при употреба на нормални дози на парацетамол) иреверзибилно се врзува на ткивото на црниот дроб.

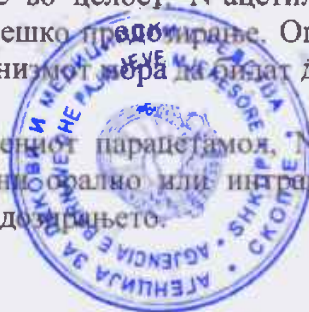
Лекување на предозирањето

- Итен превоз во болница.
- Одржување на дишењето и циркулацијата.
- Пред почетокот на лекувањето треба да се земе примерок од крвта, што порано по предозирањето, за да се одредат нивоата на парацетамол и трамадол во крвта и вредностите на црнодробните тестови.
- Црнодробните тестови треба да се направат на почетокот (предозирањето) и да се повторуваат секои 24 часа. Зголемени вредности на црнодробните ензими (AST, ALT) обично се присутни, но се нормализираат по една до две недели.
- Треба да се испразни желудникот со предизвикување на повраќање (кога болниот е при свест) или со лаважа на желудникот.
- Треба да се спроведуваат потпорни мерки на лекувањето, како што се одржување на проодноста на дишните патишта и одржување на кардиоваскуларните функции. Налоксон треба да се примени за да се поништи депресијата на дишењето. Нападите можат да се контролираат со примена на диазепам.
- Трамадол минимално се елиминира од серумот со хемодијализа или хемофилтрација. Затоа, хемодијализата или хемофилтрацијата не се погодни начини за лекување на акутното труење со фиксна комбинација на трамадол/парацетамол.

Итно лекување е нужно во случај на предозирање со парацетамол. И покрај недостатокот на рани значајни симптоми, болните треба веднаш да се упатат во болница заради итно лекување. Кај кое било возрасно лице или адолесцент кој во организмот внесе 7,5 g или повеќе парацетамол во претходните 4 часа или кај кое било дете кое примило ≥ 150 mg/kg парацетамол во претходните 4 часа, мора да се изврши лаважа на желудникот.

Концентрациите на парацетамол треба да се мерат во крвта по 4 часа од предозирањето за да може да се одреди ризикот од развој на оштетување на црниот дроб (преку номограм на предозирање со парацетамол). Орална примена на метионин или интравенска примена на N-ацетилцистеин може да биде потребна, затоа што тоа може да има поволно дејство до најмалку 48 часа по предозирањето. Интравенската примена на N-ацетилцистеин е најефикасна во рамките на 8 часа по предозирањето. Но, треба да се примени и 8 часа по предозирањето и лекувањето да се спроведе во целост. N-ацетилцистеин треба да се примени веднаш во случај на сомневање на тешко предозирање. Општи потпорни мерки за одржување на нормалните функции на организмот мора да бидат достапни.

Без оглед на пријавената количина на внесениот парацетамол, N-ацетилцистеин како антидот на парацетамол треба да се примени орално или интравенски што е можно побргу, а најдобро во рамките на 8 часа од предозирањето.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Опиоиди во комбинација со неопиодни аналгетици; трамадол и парацетамол
АТС ознака: N02AJ13

Трамадолот е опиоиден аналгетик кој дејствува врз централниот нервен систем. Трамадолот е неселективен агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори со јак афинитет за μ рецепторите. Други механизми кои придонесуваат кон неговото аналгетско дејство се инхибицијата на повторното преземање на норадреналин и зголемено ослободување на серотонин. Трамадолот дејствува и како антитусик. Спротивно од морфиумот, широкиот распон на аналгетските дози на трамадол нема влијание врз депресијата на дишењето. Исто така, нема промени во подвижноста на дигестивниот тракт. Дејството врз кардиоваскуларниот систем е главно слабо. Се смета дека јачината на дејството на трамадол е 1/10 до 1/6 од јачината на дејството на морфиум.

Точниот механизам на дејство на парацетамол е непознат и може да вклучува централно и периферно дејство.

Фиксната комбинација на трамадол/парацетамол е позиционирана како аналгетик од втор степен на скалата на болка на Светската здравствена организација и лекарите треба да го применуваат во согласност со тоа.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Трамадолот се применува во рацемична форма, па во крвта се најдени и [-] и [+] форма на трамадол, како и неговиот метаболит M1. Иако трамадолот брзо се апсорбира по примената, неговата апсорпција е побавна (и неговиот полуживот е подолг) од апсорпцијата на парацетамолот.

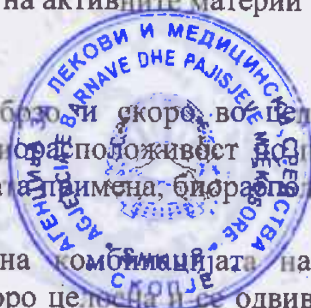
По примена на еднократна орална доза на трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg) таблета, максимална концентрација во плазмата од 64,6/55,5 ng/ml [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 4,2 μ g/ml (парацетамол) се постигнува по 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол). Просечниот полуживот на елиминација е 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол).

За време на фармакокинетичките испитувања кај здрави доброволци по еднократна и повторувана орална примена на комбинацијата трамадол/парацетамол, не беа забележани клинички значајни промени во кинетичките параметри на секоја од активните материи, во споредба со параметрите на активните материи применувани поединечно.

Апсорпција

Рацемичниот трамадол брзо и скоро целосно се апсорбира по оралната примена. Просечната апсолутна биодоступност по примена на поединечна доза од 100 mg е околу 75%. По повторената примена, биодоступноста се зголемува и достигнува околу 90%.

По оралната примена на комбинацијата на трамадол/парацетамол апсорпцијата на парацетамол е брза и скоро целосна и се одвива главно во тенкото црево. Максималните



концентрации на парацетамол се постигнуваат за 1 час и за време на истовремена примена на трамадол не се менуваат.

Истовремената орална примена на комбинацијата трамадол/парацетамол со храната нема значајно влијание врз максималните концентрации ниту ја продолжува апсорпцијата на трамадол или парацетамол. Затоа лекот може да се примени независно од оброкот.

Дистрибуција

Трамадолот има висок афинитет за ткивото ($V_{d,\beta}=203\pm40$ l). На белковините на плазмата се врзува околу 20%.

Изгледа дека парацетамолот широко се распространува низ сите ткива освен низ мрсното. Неговиот волумен на дистрибуција е околу 0,9 l/kg. Релативно мал дел (околу 20%) од парацетамолот е врзан за белковините на плазмата.

Биотрансформација

Трамадолот во голема мерка се метаболизира по оралната примена. Околу 30% од дозата се излачува преку урината како непроменет лек, додека 60% од дозата се излачува во форма на метаболити.

Трамадолот се метаболизира со О-деметилација (катализиран со ензимот CYP2D6) во метаболит M1, а со N-деметилација (катализиран со CYP3A) во метаболит M2. M1 понатаму се метаболизира со N-деметилација и конјугација со глукуронска киселина. Полуживотот на елиминација од плазмата за M1 е 7 часа. Метаболитот M1 има аналгетски својства и повеќе е делотворен од изворниот лек. Концентрациите на M1 во плазмата повеќекратно се пониски од оние на трамадол, па неговиот придонес кон клиничкото дејство изгледа малку веројатно дури и при повеќекратно дозирање.

Парацетамол главно се метаболизира во црниот дроб преку два главна црnodробна патишта: конјугација со глукуронската (глукуронидација) и сулфатната (сулфација) киселина. Овој друг пат може брзо да биде заситен при дози повисоки од терапевтските. Мал дел (помалку од 4%) се метаболизира со цитохромот P450 во активен меѓупродукт (N-ацетил бензокинонимин), кој во нормални околности на примена брзо се детоксицира со редуцираниот глутатион и се излачува со урината по конјугацијата на цистеин и меркаптурна киселина. Но, за време на тешко предозирање количината на тој метаболит е зголемена.

Елиминација

Трамадолот и неговите метаболити главно се излачуваат преку бубрезите. Полуживотот на елиминација на парацетамол е околу 2 до 3 часа кај возрасните. Кај децата е пократок, а нешто подолг кај новороденчињата и болните со цироза на црниот дроб.

Парацетамолот главно се излачува во форма на конјугати на глукуронската и сулфатната киселина зависни од дозите. Помалку од 9% од парацетамолот се излачува непроменето со урината.

Кај болни со бубрежна инсуфициенција, полуживотот на елиминацијата на двете материи е продолжен.

5.3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА



Фиксната комбинација (трамадол и парацетамол) не е испитана во претклиничките студии заради проценка на карциногеното и мутагеното дејство или нејзиното дејство врз плодноста.

Кај младите стаорци кои се третирани орално со фиксната комбинација на трамадол/парацетамол не се забележани тератогени дејства кои би можеле да му се припишат на дејството на лекот.

Ембриотоксичното и фетотоксичното дејство на комбинацијата на трамадол/парацетамол е докажано кај стаорци при доза која е токсична за мајката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), т.е. доза која е 8,3 пати поголема од максималната терапевтска доза кај човекот. При исти дози не е забележано тератогено дејство. Токсичното дејство врз ембрионите и фетусите се манифестира со намалена тежина на фетусите и пораст на бројот на ребрата. Пониските дози, кои имаат помали токсични дејства врз мајката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол), не беа токсични за ембрионите или фетусите.

Резултатите од стандардните тестови на мутагеност не открија можен ризик од генотоксично дејство на трамадол кај луѓето.

Резултатите на тестовите на карциногеност не укажуваат на можен ризик при употреба на трамадол кај луѓето.

Студиите на животните открија дека високите дози на трамадол можат да дејствуваат врз развојот на органите, осификацијата и неонаталниот морталитет, поврзано со токсичноста кај мајките. Не се забележани промени во плодноста и репродукцијата на животните, како и во развојот на потомството. Трамадолот поминува низ плацентата. Не е забележано дејство на трамадолот врз плодноста на стаорците по орален третман на мажјаци при дози до 50 mg/kg и женки при дози до 75 mg/kg.

Интензивните истражувања не укажаа на соодветен ризик од генотоксично дејство на парацетамол при терапевтски (нетоксични) дози.

Долгорочните студии кај стаорци и глупци не открија карциногено дејство на парацетамол при терапевтски (нетоксични) дози.

Студиите кај животни и опсежните искуства со луѓето до денес не докажаа токсично дејство врз репродукцијата.

Конвенционални испитувања согласно моментално важечките стандарди за проценка на репродуктивна и развојна токсичност не се достапни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Целулоза, прав

Скроб, претходно гелиран

Пченкарен скроб

Натриум скробогликолат, вид А

Магнезиум стеарат

Филм-обвивка

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)

Лактоза монохидрат

Макрогол

Триацетин



Железо оксид, жолт (E172)

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

20 (2x10) таблети во PVC//Al блистер.

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗАРАЦЕТ 37,5 mg/325 mg филм-обложени таблети: 11-2621/4

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗАРАЦЕТ 37,5 mg/325 mg филм-обложени таблети: 20.02.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2023 година

