

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Doreta SR 75 mg/650 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 75 mg tramadolijevega klorida, kar ustreza 65,88 mg tramadola, in 650 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Ovalne, izbočene, dvoslojne filmsko obložene tablete bele do umazano bele barve na eni strani in blede rumene barve na drugi strani, s temnimi pikami (dolžina: okoli 20 mm, širina: okoli 11 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doreta SR je namenjeno za simptomatsko zdravljenje srednje močnih do močnih bolečin pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let.

Zdravilo Doreta SR naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola (glejte tudi poglavje 5.1), in če bi jim po zdravnikovi klinični presoji koristila uporaba formulacije s podaljšanim sproščanjem.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

Zdravilo Doreta SR naj se uporablja le za bolnike s srednje močnimi do močnimi bolečinami, če zdravnik meni, da potrebujejo kombinacijo tramadola in paracetamola. Poleg tega naj se zdravilo Doreta SR uporablja samo pri bolnikih, ki bi jim po zdravnikovi klinični presoji koristila uporaba formulacije s podaljšanim sproščanjem.

Odmerek je treba individualno prilagoditi glede na jakost bolečine in občutljivost posameznega bolnika. Običajno predpišemo najmanjši analgetično učinkovit odmerek.

Kot začetni odmerek se priporoča ena do dve tableti zdravila Doreta SR (kar ustreza 75 mg oz. 150 mg tramadolijevega klorida in 650 mg oz. 1300 mg paracetamola). Bolnik lahko po potrebi vzame dodatni odmerek, vendar ne več kot 4 tablete na dan (kar ustreza 300 mg tramadolijevega klorida in 2600 mg paracetamola).

Med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 12 ur.

Zdravila Doreta SR se nikakor ne sme jemati dlje, kot je nujno (glejte tudi poglavje 4.4).

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolnikom je treba predpisati ustrezno velikost pakiranja zdravila Doreta SR glede na njihove individualne potrebe, naravo zdravljenje bolezni in možnost nepravilne uporabe zdravila.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 12 let, učinkovita in varna uporaba zdravila Doreta SR ni bila dokazana, zato zdravljenja z zdravilom Doreta SR pri tej skupini ne priporočamo.

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki so mlajši od 75 let in nimajo zmanjšane delovanja ledvic ali jeter, navadno ni potrebna. Pri bolnikih, starejših od 75 let, se izločanje tramadola lahko podaljša. Če je to potrebno, lahko interval med odmerkoma podaljšamo glede na bolnikove potrebe.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je izločanje tramadola podaljšano. Skrbno je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je izločanje tramadola podaljšano. Skrbno je treba razmisliti o podaljšanju intervala odmerjanja glede na bolnikove potrebe (glejte poglavje 4.4). Zaradi prisotnosti paracetamola je zdravilo Doreta SR kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine. Ne smete jih zdrobiti ali žvečiti.

Cilji in prenehanje zdravljenja

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Doreta SR se je treba skupaj z bolnikom dogovoriti o strategiji zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja in cilji zdravljenja, ter o načrtu za zaključek zdravljenja v skladu s smernicami za zdravljenje bolečine. Med zdravljenjem morata biti zdravnik in bolnik pogosto v stiku, da ocenita potrebo po nadaljevanju zdravljenja, razmislita o prekinitvi zdravljenja in po potrebi prilagodita odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja s tramadolom, je morda priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se preprečijo odtegnitveni simptomi. Če ni ustreznega obvladovanja bolečine, je treba upoštevati možnost pojava 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, opiodi ali psihotropnimi zdravili.

Zdravila Doreta SR se ne sme dajati bolnikom, ki jemljejo zaviralce monoaminooksidaze ali pa so jih prenehali jemati pred manj kot dvema tednoma (glejte poglavje 4.5).

Huda okvara jeter.

Nezadostno zdravljena epilepsija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Največji odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, naj ne preseže 4 tablet zdravila Doreta SR na dan.

Da ne bi prišlo do nenamernega prevelikega odmerjanja, je treba bolnike opozoriti, naj ne presežejo priporočenega odmerka in naj brez zdravniškega nadzora sočasno ne jemljejo nobenega drugega zdravila, ki vsebuje paracetamol (vključno z zdravili, ki se dobijo brez

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 2 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

recepta) ali tramadolijev klorid.

Preveliki odmerka paracetamola lahko pri nekaterih bolnikih povzročijo toksičnost za jetra, ki lahko vodi do odpovedi jeter ali smrti.

Izkušnje po prevelikem odmerjanju paracetamola v formulacijah s takojšnjim sproščanjem kažejo, da se klinični znaki poškodbe jeter običajno pojavijo po 24 do 48 urah in so načeloma najizrazitejši po 4 do 6 dneh. Tudi bolniki brez simptomov ali znakov prevelikega odmerjanja lahko potrebujejo dolgotrajnejše spremljanje in zdravljenje zaradi tveganja za kasnejši pojav poškodbe jeter.

Ker je zdravilo Doreta SR zdravilo s podaljšanim sproščanjem, bo pri prevelikem odmerjanju absorpcija podaljšana. Največja plazemska koncentracija lahko nastopi kasneje, se pojavi več kot enkrat, velike koncentracije, zlasti po velikih odmerkih, pa lahko vztrajajo več dni.

Običajni protokoli jemanja vzorcev in postopki zdravljenja, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju paracetamola v formulacijah s takojšnjim sproščanjem, zato niso primerni. Bolnik mora čim prej prejeti antidot, ki ga odmerjamo v skladu s priporočili lokalnega centra za zastrupitve, kamor pokličemo za navodila (glejte poglavje 4.9).

Pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) jemanje zdravila Doreta SR ni priporočljivo. Pri bolniki s hudo okvaro jeter je zdravilo Doreta SR kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je večje pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri zmernih okvari jeter je treba skrbno razmisliti o podaljšanju časa med dvema odmerkoma.

Pri hudi okvari delovanja dihal uporaba zdravila Doreta SR ni priporočljiva.

Tramadol ni primeren kot nadomestek za bolnike, odvisne od opioidov. Čeprav je opioidni agonist, ne more preprečiti morfinskih odtegnitvenih simptomov.

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tramadolom in so bili dovzetni za epileptične napade ali pa so jemali druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek epileptičnih napadov, zlasti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, triciklične antidepresive, antipsihotike, centralno delujoče analgetike ali lokalne anestetike, so poročali o konvulzijah. Bolniki, ki se zdravijo za epilepsijo, ali bolniki, ki so dovzetni za epileptične napade, se smejo z zdravilom Doreta SR zdraviti le v nujnih primerih. O pojavu konvulzij so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v priporočenih odmerkih. Tveganje se lahko poveča, kadar odmerki tramadola presegajo priporočeno zgornjo mejo odmerjanja.

Sočasna uporaba opioidnih agonistov-antagonistov (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Motnje dihanja v spanju

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja v spanju, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Insuficienca nadledvičnih žlez

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Sindromi 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.

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninskem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Če 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.

Če 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.

Previdnostni ukrepi

Sočasna uporaba zdravila Doreta SR in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, lahko povzroči sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt. Zaradi teh tveganj se zdravilo lahko sočasno predpisuje s temi sedativnimi zdravili le pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja. Pri odločitvi, da se zdravilo Doreta SR predpiše sočasno s sedativnimi zdravili, je treba uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti kar se da kratko.

Poročali so o primerih presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - high anion gap metabolic acidosis) zaradi piroglutaminske acidoze pri bolnikih s hudo boleznijo, kot sta huda ledvična okvara in sepsa, ali pri bolnikih s podhranjenostjo ali drugimi viri pomanjkanja glutationa (npr. kronični alkoholizem), ki so se s paracetamolom v terapevtskem odmerku zdravili dalj časa ali so prejeli kombinacijo paracetamola in flukloksacilina. Ob sumu na HAGMA zaradi piroglutaminske acidoze se priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja s paracetamolom in pozorno spremljanje.

Merjenje 5-oksoprolina v urinu je lahko koristno za prepoznavanje piroglutaminske acidoze kot osnovnega vzroka HAGMA pri bolnikih z več dejavniki tveganja.

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov depresije dihanja in sedacije. Zelo priporočljivo je tudi naročiti bolnikom in njihovim skrbnikom, naj bodo pozorni na te simptome (glejte poglavje 4.5).

Toleranca in motnja uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajoči se uporabi opioidov, kot je zdravilo Doreta SR, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnja uporabe opioidov (OUD – *opioid use disorder*). Večji odmerek in dlje časa trajajoče zdravljenje z opioidi lahko povečata tveganje za razvoj OUD. Zloraba ali namerna nepravilna uporaba zdravila Doreta SR lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za pojav OUD je večje pri bolnikih z motnjami zaradi uporabe psihotropnih snovi (vključno z motnjo zaradi uživanja alkohola) v osebni ali družinski anamnezi (starši ali sorojenci), pri trenutnih uporabnikih tobaka in pri bolnikih z drugimi duševnimi motnjami (npr. huda depresija, anksioznost in osebne motnje) v osebni anamnezi.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Doreta SR in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki OUD. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov iskanja zdravil, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini), ki jih bolniki uporabljajo sočasno. Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetovanju s specialistom za zasvojenost.

Zdravilo Doreta SR moramo uporabljati previdno pri bolnikih s poškodbami glave, bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim motnjam, bolnikih z motnjami delovanja žolčnega trakta, bolnikih v šoku, z motnjami zavesti neznanega vzroka, z okvarami dihalnega centra ali delovanja dihal ter pri bolnikih s povišanim intrakranialnim tlakom.

Pojavijo se lahko odtegnitveni simptomi, podobni tistim, ki se pojavijo pri odtegnitvi opiatov, tudi pri uporabi terapevtskih odmerkov in ob kratkem času zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerke zmanjšati postopoma, da

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ne pride do odtegnitvenih simptomov.

Ena od študij navaja, da je uporaba tramadola med splošno anestezijo z enfluranom in dušikovim oksidom povečala možnost spomina na dogodke med operacijo. Dokler ne bo na voljo dodatnih informacij, se je treba uporabi tramadola ob taki anesteziji izogibati.

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 neželenih učinkov 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:

Populacija	Prevalenca v odstotkih
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.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirana je sočasna uporaba z naslednjimi zdravili:

- z neselektivnimi zaviralci MAO, ker lahko povzročijo tveganje za pojav serotoninkega sindroma: driska, tahikardija, prekomerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- s selektivnimi zaviralci MAO-A, ker z ekstrapolacijo iz neselektivnih zaviralcev MAO lahko povzročijo tveganje za pojav serotoninkega sindroma: driska, tahikardija, prekomerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma;
- s selektivnimi zaviralci MAO-B, ker lahko povzročijo simptome vzburjenja osrednjega živčnega sistema, ki spominjajo na serotoninkega sindrom: driska, tahikardija, prekomerno potenje, tresenje, zmedenost, celo koma.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Če je bil bolnik pred kratkim zdravljen z zaviralci MAO, je treba počakati dva tedna in šele nato začeti zdravljenje s tramadolum.

Odsvetujemo sočasno uporabo:

- z *alkoholom*, ker alkohol okrepi sedativni učinek opioidnih analgetikov. Zaradi vpliva na budnost je lahko vožnja ali uporaba strojev nevarna. Izogibajte se pitju alkoholnih pijač in jemanju zdravil, ki vsebujejo alkohol.
- s *karbamazepinom in drugimi encimskimi induktorji*, ker zaradi zmanjšane plazemske koncentracije tramadola lahko povzročijo tveganje za zmanjšano učinkovitost in krajše trajanje delovanja.
- z *opioidnimi agonisti-antagonisti (buprenorfinom, nalbufinom, pentazocinom)*, ker zaradi kompetitivne antagonistične vezave na receptorje zmanjšajo analgetični učinek in se pojavi tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

- Tramadol lahko povzroči konvulzije ter poveča možnost, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za pojav konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije.
- Sočasna uporaba tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin, lahko povzroči serotoniniski sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- *Drugi opioidni derivati* (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), benzodiazepini in barbiturati lahko povzročijo povečano tveganje za depresijo dihanja, ki je pri prevelikem odmerjanju lahko usodna.
- *Drugi zaviralci osrednjega živčevja*, kot so drugi opioidni derivati (vključno z antitusiki in nadomestnimi terapijami), barbiturati, benzodiazepini, drugi anksiolitiki, uspavala, sedativni antidepresivi, sedativni antihistaminiki, nevroleptiki, centralni delujoči antihipertenzivi, talidomid in baklofen lahko okrepijo zaviranje osrednjega živčevja. Zaradi njihovega vpliva na budnost sta lahko vožnja ali upravljanje s stroji nevarna.
- Sočasna uporaba zdravila Doreta SR z gabapentinoidi (gabapentinom in pregabalinom) lahko povzroči depresijo dihanja, hipotenzijo, globoko sedacijo, komo ali smrt.
- Sočasna uporaba opioidov s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila, poveča tveganje za sedacijo, depresijo dihanja, komo in smrt zaradi aditivnega depresivnega učinka na osrednje živčevje. Odmerek in trajanje sočasnega zdravljenja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).
- Pri sočasni uporabi zdravila Doreta SR in *kumarinskih derivatov* (npr. varfarina) je potrebna previdnost zaradi obstoječih poročil o zvišanih vrednostih INR s hudimi krvavitvami in ehimozami pri nekaterih bolnikih.
- V omejenem številu študij se je pri predoperativnem ali pooperativnem dajanju antiemetika *ondansetrone*, antagonist 5-HT₃, pri bolnikih s pooperativno bolečino povečala potreba po tramadolu.
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Podatki o paracetamolu:

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 6 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oz. novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu *in utero*, kažejo nejasne rezultate.

Podatki o tramadolu:

Tramadola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, saj ne obstajajo zadostni dokazi o varni uporabi tramadola pri nosečnicah. 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, kar je posledica navajenosti na zdravilo.

Dojenje

Ker je zdravilo Doreta SR fiksna kombinacija učinkovin, ki vključuje tramadol, se zdravilo Doreta SR med dojenjem ne sme vzeti več kot enkrat, oziroma je treba prenehati z dojenjem, če se zdravilo Doreta SR vzame več kot enkrat.

Podatki o paracetamolu:

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Obstoječi objavljeni podatki ne prepovedujejo dojenja pri ženskah, ki uporabljajo zdravila z eno samo učinkovino, torej samo s paracetamolom.

Podatki o tramadolu:

Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v materino mleko. 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 tramadola med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

Plodnost

Nadzor v obdobju trženja ni pokazal vplivov tramadola na plodnost. Študije na živalih niso pokazale vpliva tramadola na plodnost. Študije vpliva na plodnost za kombinacijo paracetamola in tramadola niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tramadol lahko povzroča zaspanost ali omotico, ki ju lahko dodatno okrepi pitje alkohola ali jemanje drugih zaviralcev osrednjega živčevja. Če je bolnik zaspan ali omotičen, ne sme voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost je opredeljena takole:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri kliničnih preizkušanjih, opravljenih s kombinacijo paracetamola in tramadola, so bili navzea, omotica in somnolenca. Pojavili so se pri več kot 10 % bolnikov.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje						hipoglikemija
Psihiatrične motnje		zmedenost, spremembe razpoloženja (anksioznost, nervoznost, evforija), motnje spanja	depresija, halucinacije, nočne more	delirij, odvisnost od zdravila	zloraba zdravila ¹	
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca	glavobol, tresenje	nehotne kontrakcije mišic, parestezija, amnezija	ataksija, konvulzije, sinkopa, motnje govora		serotoninski sindrom
Očesne bolezni				zamegljen vid, mioza, midriaza		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus			
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija, aritmija			
Žilne bolezni			hipertenzija, vročinski obliv			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja			kolcanje
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, zaprtje, suha usta, diareja, bolečine v trebuhu, dispepsija, flatulenca	disfagija, melena			
Bolezni kože in podkožja		potenje, srbečica	kožne reakcije (npr. izpuščaji, urtikarija)			
Bolezni sečil			albuminurija, motnje odvajanja urina			

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			(dizurija in zadrževanje urina)			
Splošne težave in spremembe na mestu dajanja			mrazenje, bolečina v prsih			
Preiskave			povečanje vrednosti transaminaz			

¹Podatki iz nadzora v obdobju trženja.

Odvisnost od zdravila

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

Med kliničnimi preizkušnji niso zasledili naslednjih neželenih učinkov, za katere je znano, da so povezani z jemanjem tramadola ali paracetamola, vendar možnosti njihovega pojava ne moremo izključiti:

Tramadol

- Posturalna hipotenzija, bradikardija, kolaps (tramadol).
- Spremljanje tramadola po prihodu zdravila na trg je pokazalo redke primere sprememb učinka varfarina, vključno s podaljšanjem protrombinskega časa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): alergijske reakcije z dihalnimi simptomi (npr. dispneja, bronhospazem, sopenje, angioedem) in anafilaksa.
- Redki primeri ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): spremembe apetita, motorična šibkost in depresija dihanja.
- Po jemanju tramadola se lahko pojavijo neželeni psihični učinki, ki se razlikujejo po intenzivnosti in naravi (odvisno od osebnosti in trajanja zdravljenja). Taki neželeni učinki zajemajo spremembe razpoloženja (običajno vznosenost, občasno disforija), spremembe aktivnosti (običajno je aktivnost zmanjšana, občasno pa je povečana) ter spremembe v kognitivni in senzorični sposobnosti (npr. motnje odločanja, vedenja in zaznavanja).
- Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso ugotovili.
- Lahko se pojavijo odtegnitveni simptomi, podobni tistim, ki se pojavijo pri odtegnitvi opiatov: vznemirjenost, anksioznost, nervoznost, nespečnost, hiperkinezija, tremor in gastrointestinalni simptomi. Pri nenadnem prenehanju jemanja tramadola se lahko zelo redko pojavijo napadi panike, huda anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus in neobičajni simptomi osrednjega živčevja.

Paracetamol

- Neželeni učinki paracetamola so redki, lahko pa se pojavi preobčutljivost, vključno s kožnimi izpuščaji. Obstajajo poročila o krvnih diskrazijah, vključno s trombocitopenijo in agranulocitozo, vendar ti učinki niso bili nujno vzročno povezani z jemanjem paracetamola.
- Obstaja več poročil, ki omenjajo, da paracetamol lahko povzroča hipoprotrombinemijo, če ga bolnik jemlje skupaj s snovmi, podobnimi varfarinu. V drugih študijah se protrombinski čas ni spremenil.
- Zelo redko so poročali o hudih kožnih reakcijah.
- Presnovne in prehranske motnje: Pri bolnikih z dejavniki tveganja, pri katerih se uporablja paracetamol, so opazili primere presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo zaradi piroglutaminske acidoze z neznano pogostnostjo (glejte poglavje 4.4). Piroglutaminska acidoza se lahko pojavi kot posledica nizkih ravni glutatona pri teh bolnikih.

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Doreta SR je fiksna kombinacija učinkovin. Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavijo znaki in simptomi zastrupitve s tramadolom ali paracetamolom oziroma z obema učinkovinama.

Simptomi prevelikega odmerjanja tramadola

Na splošno lahko pri zastrupitvah s tramadolom pričakujemo simptome, podobne tistim, ki nastanejo pri zastrupitvah z drugimi centralno delujočimi analgetiki (opioidi). Med te simptome spadajo predvsem mioza, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in respiratorna depresija do zastoja dihanja. Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola

Preveliko odmerjanje je še posebno skrb vzbujajoče pri majhnih otrocih. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola se v prvih 24 urah kažejo kot bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Lahko se pojavijo motnje v presnovi glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko odpovedi jeter sledi encefalopatija, koma in smrt. Akutna odpoved ledvic z akutno tubularno nekrozo lahko nastopi, tudi če ni hude poškodbe jeter. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Pri bolnikih, ki vzamejo potencialno toksičen odmerek, ki presega 6 g (odrasli) ali 150 mg/kg (otroci), lahko pride do poškodbe jeter. Pri določenih skupinah bolnikov je tveganje za toksično delovanje paracetamola večje, npr. pri bolnikih z okvaro jeter, pri kroničnem uživanju alkohola, pri podhranjenih bolnikih ali pri dolgotrajnem zdravljenju z induktorji CYP450; hepatotoksičen odmerek je manjši, približno 100 mg/kg.

Menijo, da se odvečne količine toksičnega presnovka (ki se sicer v zadostni meri presnavlja z vezavo na glutation, kadar bolnik zaužije normalne odmerke paracetamola) ireverzibilno vežejo na jetno tkivo.

Izkušnje po prevelikem odmerjanju paracetamola v formulacijah s takojšnjim sproščanjem kažejo, da se klinični znaki poškodbe jeter običajno pojavijo po 24 do 48 urah in so načeloma najizrazitejši po 4 do 6 dneh. Ker gre v tem primeru za formulacijo s podaljšanim sproščanjem, je treba pri prevelikem odmerjanju zdravila Doreta SR upoštevati možnost kasnejšega pojava in kulminacije kliničnih znakov poškodbe jeter.

Urgentno zdravljenje

- Bolnika je treba takoj premestiti v specializirano enoto.
- Vzdrževati je treba dihalno in cirkulacijsko funkcijo.
- Pri prevelikem odmerjanju je treba čim prej vzeti vzorec krvi, da bi izmerili plazemsko

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 10 of 15
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- koncentracijo paracetamola in tramadola ter opravili jetrne teste.
- Jetrne teste je treba opraviti na začetku (ob prevelikem odmerjanju) in jih ponoviti na vsakih 12 do 24 ur. Običajno opažamo povečane vrednosti jetrnih encimov (AST, ALT), ki se normalizirajo po enem do dveh tednih.
- Kadar je bolnik pri zavesti, je treba z draženjem ali z izpiranjem želodca izzvati bruhanje in tako izprazniti želodec, če je to v skladu s trenutno veljavnimi lokalnimi smernicami.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja paracetamola

Ključnega pomena pri prevelikem odmerjanju paracetamola je takojšnje zdravljenje. Tudi če bolnik nima znatnejših zgodnjih simptomov, ga je treba urgentno napotiti v bolnišnico na takojšen zdravniški pregled.

Ker je zdravilo Doreta SR zdravilo s podaljšanim sproščanjem, bo pri prevelikem odmerjanju absorpcija podaljšana. Največja plazemska koncentracija lahko nastopi kasneje, se pojavi več kot enkrat, velike koncentracije, zlasti po velikih odmerkih, pa lahko vztrajajo več dni.

Običajni protokoli jemanja vzorcev in postopki zdravljenja, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju paracetamola v formulacijah s takojšnjim sproščanjem, vključno z uporabo nomograma zdravljenja, zato niso primerni. Zdravljenje mora biti prilagojeno posameznemu bolniku.

V primeru potrjenega prevelikega odmerjanja ali suma nanj je treba bolnika takoj napotiti na urgentno obravnavo in zdravljenje s strani strokovnjaka. To velja tudi za bolnike brez simptomov ali znakov prevelikega odmerjanja zaradi tveganja za kasnejši pojav poškodbe jeter. **Za navodila glede zdravljenja se je treba obrniti na lokalni center za zastrupitve: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana (telefonska številka 041 635 500).**

Medicinsko ogledje uporabimo, če je to navedeno v lokalno veljavnih smernicah za zdravljenje. Prvi odmerek je treba dati čim prej, drugi odmerek pa 4–6 ur po prvem.

V vseh primerih, kjer je znano ali sumite, da je bil odmerek ≥ 10 g paracetamola (ali ≥ 150 mg/kg telesne mase pri otrocih), ali če odmerek ni znan, je treba zdravljenje z antidotom (običajno N-acetilcistein (NAC)) začeti takoj, ne glede na začetno raven paracetamola v serumu, saj se lahko raven paracetamola v serumu po akutnem prevelikem odmerku z zdravilom Doreta SR povečuje do 24 ur po zaužitju.

Če je v skladu z lokalno veljavnimi smernicami, da se NAC uvede že ob nižjem prevelikem odmerku (npr. 6 g), je treba upoštevati ta priporočila.

Če je bil odmerek paracetamola < 10 g in je čas zaužitja znan, je treba vzeti več vzorcev seruma ob ustreznih intervalih (npr. 4, 6 in 8 ur po zaužitju). Če je koncentracija paracetamola v serumu še zaznavna, je treba razmisliti o odvzemu dodatnih vzorcev. Če je koncentracija s-paracetamola večja od 650 $\mu\text{mol/l}$ 4 ure po zaužitju, 450 $\mu\text{mol/l}$ 6 ur po zaužitju, 325 $\mu\text{mol/l}$ 8 ur po zaužitju ali 160 $\mu\text{mol/l}$ 12 in 18 ur po zaužitju, je treba pričeti zdravljenje z antidotom (običajno NAC).

Če čas zaužitja ni znan ali v 8 urah po prevelikem odmerku ni možno določiti serumske koncentracije paracetamola, je priporočljivo, da se zdravljenje z antidotom (običajno NAC) začne, ne da bi čakali na določitev serumske vrednosti.

Zdravljenje z NAC je treba podaljšati preko 21-urnega NAC protokola, če raven paracetamola ostaja nad mejo zaznavnosti (oziroma nad 10 mg/l) ali če vrednost ALT raste (je večja kot 100 enot/l), in naj se nadaljuje, dokler raven paracetamola ni pod mejo zaznavnosti (oz. pod 10 mg/l) ali vrednost ALT pada pod 100 enot/l.

Antidot se odmerja v skladu s priporočili lokalnega centra za zastrupitve: Center za klinično toksikologijo in farmakologijo UKC Ljubljana (telefonska številka 041 635 500).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja tramadola

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 11 of 15
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Začeti je treba s podpornim zdravljenjem, kot je vzdrževanje prostih dihalnih poti in normalnega delovanja srčno-žilnega sistema. Nalokson se uporablja za preprečevanje dihalne depresije. Epileptične napade lahko obvladujemo z diazepamom. Upoštevati je treba podaljšano sproščanje tramadola iz zdravila Doreta SR (kar pomeni, da bo morda odmerek treba ponoviti). Lahko so potrebni tudi drugi podporni ukrepi.

Tramadol se s hemodializo oziroma hemofiltracijo le minimalno izloča iz seruma, zato zdravljenje akutne zastrupitve z zdravilom Doreta SR samo s hemodializo oziroma hemofiltracijo ni primerno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki, opioidi v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki; ATC oznaka: N02AJ13.

Analgetiki

Tramadol je opioidni analgetik, ki deluje na osrednje živčevje. Je čisti neselektivni agonist μ -, δ - in κ -opioidnih receptorjev z večjo afiniteto za μ -receptorje. Drugi mehanizmi, ki pripomorejo k analgetičnemu učinku, so zaviranje ponovnega privzema noradrenalina v nevronih in povečano sproščanje serotonina. Tramadol deluje tudi kot antitusik. Za razliko od morfina tramadol tudi v širokem razponu analgetičnih odmerkov ne zavira dihalnega centra. Prav tako ne vpliva na črevesno peristaltiko. Vplivi na srčno-žilni sistem so običajno blagi. Menijo, da je učinkovitost tramadola od ene desetine do ene šestine učinkovitosti morfina.

Mehanizem delovanja

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

Zdravilo Doreta SR je uvrščeno na II. stopnjo analgetične lestvice WHO, zato ga mora zdravnik temu primerno uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tramadol se uporablja v obliki racemata, zato v krvi zasledimo (-) in (+) obliki tramadola in njegov presnovek M1. Čeprav je absorpcija tramadola po aplikaciji hitra, je vseeno počasnejša od absorpcije paracetamola (tramadol ima tudi daljši razpolovni čas).

Po enkratnem in tudi večkratnem peroralnem dajanju kombinacije tramadola/paracetamola (formulacije s takojšnjim sproščanjem) v okviru farmakokinetičnih študij na zdravih prostovoljcih niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb kinetičnih parametrov posamezne učinkovine v primerjavi s parametri učinkovin, ki so bili izmerjeni, ko sta bili uporabljeni ločeno.

Absorpcija

Racemat tramadola se po peroralnem jemanju skoraj popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost enkratnega 100-miligramskega odmerka je približno 75-odstotna. Po večkratnem odmerjanju se biološka uporabnost poveča na približno 90 %.

Po peroralnem jemanju je absorpcija paracetamola skoraj popolna.

Po enkratnem in tudi večkratnem jemanju zdravila Doreta SR na tešče so bile največje plazemske koncentracije tramadola in O-demetil tramadola dosežene čez približno 4,5 ure. Peroralna absorpcija paracetamola je bila hitra, največje plazemske koncentracije pa so bile dosežene približno 30 minut po

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zaužitju.

Ko so ocenjevali jemanje tablet tramadolijevega klorida/paracetamola s takojšnjim sproščanjem in tablet tramadolijevega klorida/paracetamola s podaljšanim sproščanjem na tešče, so bile največje plazemske koncentracije tramadola, O-demetil tramadola in paracetamola (C_{max}) ter izpostavljenost (AUC) pri enakem odmerku, danem v 12-urnem intervalu odmerjanja (in sicer tablete tramadolijevega klorida/paracetamola 37,5 mg/ 325 mg s takojšnjim sproščanjem, dane vsakih 6 ur, in tablete tramadolijevega klorida/paracetamola 75 mg/650 mg s podaljšanim sproščanjem, dane vsakih 12 ur) ekvivalentne in se lahko uporabijo izmenljivo. Jemanje tablet s podaljšanim sproščanjem povzroča manj pogosta nihanja v plazemski koncentraciji kot pa jemanje tablet s takojšnjim sproščanjem.

Peroralno jemanje zdravila Doreta SR skupaj s hrano nima klinično pomembnega učinka na največjo vrednost plazemske koncentracije ali obseg absorpcije tako tramadola kot paracetamola. Zdravilo Doreta SR se lahko jemlje neodvisno od obrokov.

Porazdelitev

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

Zdi se, da se paracetamol v veliki meri porazdeli po večini telesnih tkiv, razen po maščobnem tkivu. Njegov navidezni volumen porazdelitve je okoli 0,9 l/kg. Razmeroma majhen delež paracetamola (~20 %) se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Tramadol se po peroralnem jemanju obsežno presnavlja. Okoli 30 % odmerka se v urinu izloči v nespremenjeni obliki, medtem ko se 60 % odmerka izloči v obliki presnovkov.

Tramadol se presnavlja z O-demetilacijo (ki jo katalizira encimski sistem CYP2D6) v presnovek M1 in preko N-demetilacije (ki jo katalizira CYP3A) v presnovek M2. Zaviranje enega ali obeh izoenzimov CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovih aktivnih presnovkov. M1 se nadalje presnavlja preko N-demetilacije in s konjugacijo z glukuronsko kislino. Plazemski razpolovni čas izločanja M1 je 7 ur. Presnovek M1 ima analgetične lastnosti in je še močnejši kot tramadol. Vrednosti plazemske koncentracije M1 so nekajkrat manjše od vrednosti plazemske koncentracije tramadola, prispevek h kliničnemu učinku pa se pri večkratnih odmerkih verjetno ne spreminja.

Paracetamol se presnavlja predvsem prek dveh glavnih jetrnih presnovnih poti: glukuronizacije in sulfatacije. Slednja je lahko hitro zasičena pri odmerkih, ki presegajo terapevtske odmerke. Majhen delež (manj kot 4 %) se presnavlja s citokromom P450 v aktivni vmesni presnovek (N-acetil benzokinonimin), ki se ob običajnih pogojih uporabe prek reducirane oblike glutaciona hitro detoksificira in po konjugaciji s cisteinom in merkaptarno kislino izloči v urinu. Vseeno pa je pri obsežnem prevelikem odmerjanju količina tega presnovka povečana.

Izločanje

Tramadol in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice.

Glede na vrednosti, ki so bile ugotovljene pri odraslih, je razpolovni čas paracetamola pri otrocih krajši, pri novorojenčkih in bolnikih s cirozo pa rahlo daljši. Paracetamol se izloča predvsem s tvorbo glukuro- in sulfo-konjugiranih derivatov, ki je odvisna od odmerka. Manj kot 9 % paracetamola se izloči v nespremenjeni obliki z urinom.

Pri zmanjšanem delovanju ledvic je razpolovni čas obeh učinkovin daljši.

Po dajanju enkratnega odmerka zdravila Doreta SR na tešče je bil povprečni razpolovni čas izločanja

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 13 of 15
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6,4 ure za tramadol in 6,9 ure za paracetamol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S fiksno kombinacijo (*tramadola in paracetamola*) niso opravili predkliničnih študij, da bi ocenili njen kancerogeni ali mutageni učinek 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 pri podganah izkazala za embriotoksično in fetotoksično pri odmerku, toksičnem za mater (50 mg tramadola/kg in 434 mg paracetamola/kg), ki je 8,3-krat večji od največjega terapevtskega odmerka za človeka. Pri tem odmerku niso opazili teratogenih učinkov. Toksičnost za zarodek in plod se kaže v zmanjšani masi ploda in povečani pogostosti nadštevilnih reber. Manjši odmerki, ki povzročajo manj hude učinke, toksične za mater (10 mg/kg tramadola in 87 mg/kg paracetamola oz. 25 mg tramadola/kg in 217 mg paracetamola/kg), niso povzročili toksičnih učinkov na zarodku ali plodu.

Rezultati standardnih testov mutagenosti niso pokazali potencialnega genotoksičnega tveganja za človeka, povezanega z jemanjem *tramadola*.

Rezultati testov kancerogenosti za *tramadol* niso pokazali potencialnega tveganja za človeka.

Študije s *tramadolom* na živalih so pri zelo velikih odmerkih pokazale učinke na razvoj organov, zakostenitev in neonatalno umrljivost, povezano s toksičnostjo pri materi. Učinkov na plodnost in razvoj mladičev ni bilo. *Tramadol* prehaja skozi posteljico. Učinkov na plodnost samcev in samic ni bilo.

Obsežne študije niso pokazale pomembnejšega genotoksičnega tveganja pri jemanju *paracetamola* v terapevtskih (netoksičnih) odmerkih.

Dolgoročne študije na podganah in miših niso pokazale pomembnejših tumorogenih učinkov pri odmerkih *paracetamola*, ki niso hepatotoksični.

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti *paracetamola* za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob
hipromeloza (tip 2208, 100 mPa.s)
kopovidon
premreženi natrijev karmelozat
rumeni železov oksid (E172)
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

polivinilalkohol

PI_Text095250_1	- Updated:	Page 14 of 15
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tramadol/Paracetamol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

makrogol 3350
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC-folija, Al-folija): 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Za otroke varen pretisni omot (bela PVC/PVDC-folija, papir/Al-folija): 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/09/00506/045-058

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 7. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 9. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 5. 2025