

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de tramadol 37,5 mg și paracetamol 325 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare galben deschis, oblongi, cu nucleu alb până la aproape alb și gravate Ω pe o față și "T5" pe cealaltă parte

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comprimatele ZALDIAR sunt indicate pentru tratamentul simptomatic al durerii de intensitate moderată până la severă.

Utilizarea ZALDIAR trebuie să fie limitată la pacienții la care se consideră că tratamentul durerii de intensitate moderată până la severă necesită administrarea unei asocieri de tramadol și paracetamol (vezi, de asemenea, pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizarea ZALDIAR trebuie să fie limitată la pacienții la care se consideră că durerea moderată până la severă necesită o asociere de tramadol și paracetamol.

Dozele trebuie ajustate individual în funcție de intensitatea durerii și de sensibilitatea pacientului.

Adulți și adolescenți (peste 12 ani)

Se recomandă o doză inițială de 2 comprimate filmate ZALDIAR (echivalent cu 75 mg clorhidrat de tramadol și 650 mg paracetamol). La nevoie, pot fi administrate doze suplimentare, fără a depăși 8 comprimate filmate (echivalent a 300 mg clorhidrat de tramadol și 2600 mg paracetamol) pe zi. Intervalul de timp dintre administrări nu trebuie să fie mai mic de 6 ore.

În nici un caz, ZALDIAR nu trebuie să fie administrat mai mult decât este necesar (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea repetată sau tratamentul pe termen lung cu ZALDIAR sunt necesare ca rezultat al naturii și severității bolii, atunci trebuie efectuată monitorizarea atentă și regulată (cu întreruperea tratamentului, acolo unde este posibil), pentru a evalua dacă este necesară continuarea tratamentului.

Copii

Utilizarea eficace și sigură a ZALDIAR nu a fost stabilită la copiii sub vârsta de 12 ani. De aceea, tratamentul nu este recomandat la acest grup de populație.

Persoane în vârstă

În cazul pacienților cu vârsta sub 75 ani care nu prezintă manifestări clinice de insuficiență hepatică sau renală, de obicei nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții vârstnici peste vârsta de 75 ani, eliminarea poate fi prelungită. Din acest motiv, dacă este necesar, intervalul de timp între administrări poate fi marit corespunzător nevoilor pacientului.

Insuficiență renală/dializă

Datorită prezenței tramadolului, utilizarea ZALDIAR nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <10 ml/min). În cazuri de insuficiență renală moderată (clearance al creatininei între 10 și 30 ml/min), intervalul de timp dintre administrări trebuie crescut la 12 ore. Deoarece tramadolul este eliminat foarte lent prin hemodializă sau hemofiltrare, nu este necesară, în mod obișnuit, administrarea sa după dializă pentru menținerea analgeziei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu afectare hepatică, eliminarea tramadolului este întârziată. Pentru acești pacienți intervalul de timp dintre administrări trebuie atent stabilit, în concordanță cu nevoile pacientului (vezi pct. 4.4). Deoarece conține paracetamol, ZALDIAR nu trebuie utilizat la pacienții cu afectare hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimetele filmate trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Nu trebuie să fie sfărâmate sau mestecate.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Intoxicație acută cu alcool, medicamente hipnotice, analgezice cu acțiune centrală, opioide sau medicamente psihotrope.
- ZALDIAR nu trebuie administrat la pacienții care primesc inhibitori ai monoaminooxidazei sau în intervalul de 2 săptămâni de la întreruperea administrării acestora (vezi pct. 4.5).
- Afectare hepatică severă.
- Epilepsie refractară la tratament (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări:

- La adulții și adolescenții peste 12 ani. Nu trebuie depășită doza maximă de 8 comprimate ZALDIAR. Pentru a evita supradozajul, pacienții trebuie sfătuiți să nu depășească doza recomandată și să nu utilizeze în același timp și alte produse ce conțin paracetamol (chiar și cele ce pot fi obținute fără prescripție medicală) sau produse ce conțin clorhidrat de tramadol fără a fi prescrise de către medic.

- ZALDIAR nu este recomandat în caz de insuficiență renală severă (clearance al creatininei <10 ml/min)
- ZALDIAR nu trebuie utilizat la pacienții cu afectare hepatică severă (vezi pct. 4.3). Riscul de producere a supradozajului cu paracetamol este mai mare la pacienții cu boală hepatică non-cirotică de etiologie etanolică. În cazurile moderate trebuie analizată cu atenție prelungirea intervalului de timp dintre administrări.
- ZALDIAR nu este recomandat în caz de insuficiență respiratorie severă.
- Tramadolul nu trebuie utilizat ca medicament de substituție la pacienții cu dependență la opioide. Deși este un opioid agonist, tramadolul nu poate suprima simptomele din cadrul sindromului de întrerupere a morfinei.
- A fost raportată apariția convulsiilor la pacienții tratați cu tramadol ce prezentau predispoziție la apariția acestora sau care utilizau medicamente ce scad pragul de producere a acestora, mai ales inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, antidepressive triciclice, antipsihotice, analgezice cu acțiune centrală sau anestezice locale. Pacienții cu epilepsie controlată prin tratament sau pacienții predispuși la apariția convulsiilor pot fi tratați cu ZALDIAR doar în cazurile în care acest lucru este neapărat necesar. Apariția convulsiilor a fost raportată la pacienții care primeau tramadol în dozele recomandate. Riscul de producere al acestora poate fi crescut atunci când dozele de tramadol depășesc doza maximă recomandată.
- Utilizarea concomitentă de opioide cu acțiune tip agonist-antagonist (nalbufină, buprenorfină, pentazocină) nu este recomandată (vezi pct. 4.5)

Precauții pentru utilizare:

Chiar și la doze terapeutice, se pot dezvolta toleranța și dependența fizică și/sau psihică. Necesitatea clinică a tratamentului cu analgezice trebuie evaluată periodic (vezi 4.2). În cazul pacienților dependenți de opioide sau care au în antecedente abuzul de medicamente sau dependența, tratamentul trebuie administrat doar pentru perioade scurte de timp și numai sub supraveghere medicală. ZALDIAR trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu traumatisme craniene, la pacienții cu predispoziție la tulburări convulsive, tulburări ale tractului biliar, în stare de șoc, cu stare de conștiență afectată din cauze necunoscute, cu probleme ce afectează centrul respirator sau funcția respiratorie, sau cu hipertensiune intracraniană.

Supradozajul cu paracetamol poate cauza toxicitate hepatică la unii pacienți.

Simptomele reacției de întrerupere, similare celor prezente în cazul întreruperii la opioide, pot să apară chiar la doze terapeutice administrate pentru scurt timp (vezi 4.8). Simptomele de întrerupere pot fi evitate prin reducerea dozelor la momentul întreruperii tratamentului, în special după perioade lungi de tratament. Rareori, au fost raportate cazuri de dependență și abuz (vezi pct. 4.8).

Într-un studiu, utilizarea tramadolului în timpul anesteziei generale cu enfluran și oxid nitric a fost raportată că a scăzut durata intraoperatorie a anesteziei. Până când vor fi disponibile informații suplimentare, utilizarea tramadol în timpul anesteziei superficiale trebuie evitată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este contraindicată utilizarea concomitentă cu:

- Inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei
Risc de apariție a sindromului serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, stare confuzională și chiar comă.
- Inhibitori selectivi ai monoaminoxidazei A
Prin extrapolare de la inhibitorii neselectivi ai monoaminoxidazei.
Risc de apariția a sindromului serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, stare confuzională și chiar comă.
- Inhibitori selectivi ai monoaminoxidazei B
Simptome de excitație centrală evocatoare ale sindromului serotoninergic: diaree, tahicardie, hiperhidroză, tremor, stare confuzională și chiar comă.

În cazul unui tratament recent cu inhibitori ai monoaminoxidazei, începerea tratamentului cu tramadol trebuie amânată cu 2 săptămâni.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă cu:

- Etanol
Etanolul potențează efectul sedativ al analgezicelor opioide.
Efectul asupra stării de alertă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
Trebuie evitat consumul de băuturi sau medicamente ce conțin etanol.
- Carbamazepină și alți inductori enzimatici
Risc de scădere a eficacității și de scurtare a duratei acțiunii datorită scăderii concentrației plasmatice de tramadol.
- Opioide cu acțiune tip agonist-antagonist (buprenorfină, nalbufină, pentazocină)
Scăderea efectului analgezic prin blocarea competitivă a receptorilor, cu risc de apariție a sindromului de întrerupere a medicamentului.

Cazuri de utilizare concomitentă care trebuie avute în vedere:

- utilizarea terapeutică concomitentă de tramadol și alte medicamente serotonergice precum inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), inhibitori de monoaminoxidază (vezi pct. 4.3), antidepressive triciclice și mirtazapină pot determina toxicitatea serotoninei. Sindromul serotonergic este mai probabil atunci când se observă unul din următoarele:
 - clonus spontan
 - clonus indus sau clonus ocular cu agitație sau diaforeză
 - tremor și hiperreflexie
 - hipertonie și temperatura corpului peste 38°C și clonus indus sau ocular
 - Întreruperea administrării medicamentului serotonergic de obicei determina ameliorarea rapidă.
 - Tratamentul depinde de tipul și severitatea simptomelor.
- alte opioide (inclusiv medicamente utilizate ca antitusive sau ca tratament de substituție), benzodiazepine și barbiturice
Risc crescut de deprimare respiratorie ce poate pune în pericol viața în caz de supradozaj.
- alte deprimante ale sistemului nervos central, precum alte opioide (inclusiv medicamente utilizate ca antitusive sau ca tratament de substituție), barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, hipnotice, antidepressive sedative, antihistaminice sedative, neuroleptice, medicamente antihipertensive cu acțiune centrală, talidomidă și baclofen.
Aceste substanțe active pot cauza deprimare centrală crescută. Efectul asupra stării de alertă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
- atunci când este indicată din punct de vedere medical, trebuie efectuată evaluarea periodică a timpului de protrombină atunci când ZALDIAR este administrat concomitent cu produse cu acțiune asemănătoare warfarinei datorită creșterii valorii INR raportate.
- alte substanțe active despre care se știe că inhibă CYP3A4, precum ketoconazolul și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadolului (prin N-demetilare) și probabil, de asemenea, a metabolitului activ O-demetilat. Importanța clinică a unei astfel de interacțiuni nu a fost studiată.
- medicamente ce scad pragul de producere a convulsiilor, precum bupropiona, antidepressive inhibitoare ale recaptării de serotonină, antidepressive triciclice și neuroleptice.
Utilizarea concomitentă a tramadolului cu aceste medicamente poate crește riscul de producere a convulsiilor.

Viteza de absorbție a paracetamolului poate fi crescută de către metoclopramidă sau domperidon și scăzută de către colestiramină.

- Într-un număr limitat de studii, aplicarea pre- sau postoperatorie a antiemeticului antagonist de 5-HT₃ ondansetron a crescut necesarul de tramadol la pacienții cu dureri postoperatorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Deoarece ZALDIAR conține o asociere bine stabilită de substanțe active inclusiv tramadol, nu trebuie utilizat în perioada de sarcină.

- Date referitoare la paracetamol:
Studii epidemiologice asupra sarcinii la om nu au arătat efecte nocive datorate paracetamolului utilizat în dozele recomandate.
- Date referitoare la tramadol:
Tramadolul nu trebuie utilizat în perioada de sarcină deoarece nu există date suficiente pentru a evalua siguranța administrării sale la gravide. Tramadolul administrat înaintea sau în timpul travaliului nu afectează contractilitatea uterină. La nou-născuți, acesta poate induce modificări ale frecvenței respiratorii, care nu sunt, de obicei, relevante clinic. Tratamentul de lungă durată în timpul gravidității poate duce după naștere la apariția de simptome de sevraj la noul-născut, ca o consecință a obișnuinței.

Alăptarea

Aproximativ 0,1% din doza maternă de tramadol este excretată în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru doza orală maternă zilnică de până la 400 mg, această valoare corespunde cu cantitatea medie de 3% din doza ajustată în funcție de greutatea maternă de tramadol ingerat de nou-născuții alăptați. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul lactației sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, întreruperea alăptării nu este necesară în cazul unei singure doze de tramadol.

Deoarece ZALDIAR conține o asociere bine stabilită de substanțe active inclusiv tramadol, nu trebuie utilizat în perioada de alăptare.

- Date referitoare la paracetamol:
Paracetamolul este excretat în laptele matern dar nu în cantități semnificative din punct de vedere clinic. Datele publicate până în prezent nu contraindică alăptatul la mamele care utilizează medicamente ce conțin doar paracetamol.
- Date referitoare la tramadol:
La om, au fost descoperite cantități mici de tramadol și metaboliții ai săi în laptele matern. Un sugar poate ingera circa 0,1% din doza administrată mamei. Tramadolul nu trebuie administrat în perioada de alăptare.

Fertilitatea

Studiile de supraveghere efectuate după punerea pe piață nu sugerează o influență a tramadolului asupra fertilității. Studiile efectuate la animale nu au demonstrat un efect al tramadolului asupra fertilității.

Nu au fost efectuate studii asupra fertilității pentru combinația de tramadol și paracetamol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tramadolul poate cauza somnolență și amețeli, ce pot fi potențate de către etanol sau alte deprimante ale sistemului nervos central. În acest caz pacientul nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse apărute în cadrul studiilor clinice realizate cu combinație de paracetamol și tramadol au fost greața, amețelile și somnolența, observate la peste 10% din pacienți.

Tulburări ale sistemului cardio-vascular:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): hipertensiune, palpitații, tahicardie, aritmie.

Tulburări ale sistemului nervos central și periferic:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$): somnolență, amețeli
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): cefalee, tremor
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): contracții musculare involuntare, parestezii, tinnitus
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): convulsii, ataxie, tulburări de vorbire, sincopa

Tulburări psihice:

- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): stare confuzională, modificări de dispoziție (anxietate, nervozitate, euforie), tulburări ale somnului
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): depresie, halucinații, coșmaruri, amnezie
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): delir, dependență.

Supravegherea de după punerea pe piață a medicamentului

- Foarte rare ($< 1/10000$): abuz.

Tulburări oculare:

- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): vedere neclară, mioză, midriază

Tulburări ale sistemului respirator:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): dispnee.

Tulburări gastro-intestinale:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$): greață
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): vărsături, constipație, uscăciunea gurii, diaree, durere abdominală, dispepsie, flatulență
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): disfagie, melenă.

Tulburări hepatice și ale căilor biliare:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): creșterea valorii transaminazelor hepatice.

Afecțiuni cutanate și ale țesuturilor subcutanate:

- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): hiperhidroză, prurit
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): reacții cutanate (de exemplu erupții cutanate, urticarie).

Tulburări renale și ale căilor urinare:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): tulburări de micțiune (disurie și retenție urinară), albuminurie.

Tulburări generale:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): frison, bufeuri, durere toracică.

Tulburări acustice și vestibulare:

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$): tinitus.

Deși nu a fost observată în cadrul studiilor clinice, producerea următoarelor reacții adverse, despre care se știe că sunt determinate de administrarea de tramadol sau paracetamol, nu poate fi exclusă:

Tramadol:

- Hipotensiune posturală, bradicardie, colaps.
- Supravegherea de după punerea pe piață a clorhidratului de tramadol a evidențiat cazuri rare de modificare a efectului warfarinei, inclusiv creșterea timpului de protrombină.
- Cazuri rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): reacții alergice cu simptomatologie respiratorie (de exemplu dispnee, bronhospasm, wheezing, edem angioneurotic) și șoc anafilactic.
- Cazuri rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$): modificări ale poftei de mâncare, slăbiciune motorie și deprimare respiratorie.
- Pot să apară reacții adverse psihice în urma administrării clorhidratului de tramadol ce pot varia de la individ la individ, ca intensitate și natură (în funcție de tipul de personalitate și durata tratamentului). Acestea includ modificări ale dispoziției (de obicei dispoziție euforică, ocazional disforie), modificări ale activității (de obicei inhibare, ocazional stimulare) și modificări ale capacității cognitive și senzoriale (de exemplu comportamentul decizional, tulburări ale percepției).
- A fost raportată agravarea astmului bronșic, deși o relație de cauzalitate nu a fost încă stabilită.
- Pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere a medicamentului, similare celor ce apar la întreruperea administrării de opioide, după cum urmează: agitație, anxietate, nervozitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale. Alte simptome care au fost foarte rar observate la întreruperea bruscă a tratamentului cu clorhidrat de tramadol includ: accese de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome rare ale SNC.

Paracetamol:

- Reacțiile adverse ale paracetamolului sunt rare dar pot să apară manifestări de hipersensibilitate cum ar fi erupțiile cutanate. Au fost raportate discrazii sanguine inclusiv trombocitopenie și agranulocitoză, dar acestea nu au fost neapărat legate cauzal de administrarea de paracetamol
- Au existat câteva raportări care sugerează că, paracetamolul poate produce hipoprotrombinemie atunci când este administrat în asociere cu medicamente asemănătoare warfarinei. În alte studii, timpul de protrombină nu a fost modificat.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse grave la nivelul pielii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii în domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

ZALDIAR conține o asociere bine stabilită de substanțe active. În caz de supradozaj, simptomatologia poate include semnele și simptomele toxice ale tramadolului sau ale paracetamolului sau a ambelor substanțe active.

Simptomele supradozajului cu tramadol:

De regulă, în intoxicația cu tramadol, se așteaptă apariția simptomelor similare celor produse și în cazul celorlalte analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ, mai ales, mioză, vărsături, șoc cardiovascular, alterări ale stării de conștiență până la comă, convulsii și deprimarea funcției respiratorii până la stop respirator.

Simptomele supradozajului cu paracetamol:

Supradozajul prezintă un risc deosebit mai ales la copii. Simptomele supradozajului cu paracetamol includ, în primele 24 de ore, paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Afectarea hepatică devine evidentă după 12 ore până la 48 de ore de la ingestie. Pot să apară tulburări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicațiile grave, insuficiența hepatică poate evolua cu encefalopatie, comă și deces.

Insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută poate să apară chiar în absența unei afectări hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace și pancreatită.

Afectarea hepatică este posibilă la adulții care au ingerat o doză de 7,5-10 g sau mai mare de paracetamol. Se consideră că excesul de metabolit toxic (de obicei detoxifiat în mod adecvat de către glutatation atunci când sunt administrate doze uzuale de paracetamol) este legat ireversibil la nivelul țesutului hepatic.

Tratament de urgență:

- Pacientul trebuie transferat imediat într-o unitate specializată.
- Este necesară menținerea funcțiilor respiratorie și circulatorie.
- Cât mai curând posibil după producerea supradozajului, înainte de începerea tratamentului, trebuie recoltată o probă de sânge pentru a determina concentrațiile plasmatice ale paracetamolului și tramadolului și pentru efectuarea testelor hepatice.
- Testele hepatice trebuie efectuate la început (supradozajului) și repetate la fiecare 24 de ore. De obicei, se observă o creștere a enzimelor hepatice (ASAT, ALAT) care se normalizează după 1 sau 2 săptămâni.
- Conținutul gastric trebuie evacuat prin provocarea emezei la pacient (dacă pacientul este conștient) sau prin lavaj gastric.
- Trebuie luate măsuri de susținere precum menținerea permeabilității căilor aeriene și a funcției cardio-vasculare; trebuie administrată naloxonă pentru a contracara deprimarea respiratorie; convulsiile pot fi tratate prin administrare de diazepam.
- Eliminarea tramadolului din plasmă prin hemodializă sau hemofiltrare este minimă.
- Prin urmare tratamentul intoxicației acute cu ZALDIAR numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este indicat pentru detoxifiere.

Rapiditatea instituirii tratamentului este esențială pentru abordarea supradozajului cu paracetamol. În ciuda lipsei semnelor precoce evidente, pacienții trebuie internați de urgență în spital pentru acordarea îngrijirilor medicale și oricărui adult sau adolescent ce a ingerat în jur de 7,5 g paracetamol sau mai mult în precedentele 4 ore sau copil care a ingerat ≥ 150 mg/kg paracetamol în precedentele 4 ore trebuie să i se efectueze lavaj gastric. Concentrațiile plasmatice de paracetamol trebuie determinate la cel târziu 4 ore de la producerea supradozajului pentru a se determina riscul de producere a leziunilor hepatice (prin efectuarea nomogramei supradozajului cu paracetamol). Poate fi necesară administrarea orală de metionină sau intravenoasă de N-acetilcisteină (NAC), ce poate avea efecte benefice până la cel puțin 48 ore după producerea supradozajului. Administrarea intravenoasă a NAC are eficacitate optimă dacă este începută în interval de 8 ore de la producerea supradozajului. Totuși, NAC trebuie administrată chiar dacă intervalul de timp scurs până la începerea tratamentului este mai mare de 8 ore și trebuie continuată pe întreaga perioadă de tratament. Tratamentul cu NAC trebuie început imediat atunci când este suspectat un supradozaj major.

Trebuie să fie disponibile mijloace terapeutice de susținere.

Indiferent de cantitatea ingerată de paracetamol care a fost raportată, antidotul paracetamolului, NAC, trebuie administrat pe cale orală sau intravenoasă, cât mai repede, dacă este posibil în primele 8 ore de la producerea supradozajului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, Opioides în combinație cu analgezice non-opioides, codul ATC: N02AJ13.

ANALGEZICE

Tramadolul este un opioid analgezic ce acționează la nivelul sistemului nervos central. Tramadolul este un agonist pur neselectiv al receptorilor opioizi μ , δ și κ cu afinitate mai mare pentru receptorii μ . Alte mecanisme ce contribuie la efectul său analgezic sunt inhibarea recaptării neuronale de noradrenalină și

creșterea eliberării de serotonină. Tramadol are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, o varietate largă a dozelor de tramadol nu are efect de deprimare a funcției respiratorii. Similar, motilitatea gastro-intestinală nu este modificată. Efectele cardio-vasculare sunt, de regulă, minore. Potența tramadolului este considerată a fi de 1/10-1/6 din cea a morfinei.

Mecanismul cert al proprietăților analgezice ale paracetamolului nu este cunoscut și poate implica efecte centrale și periferice.

ZALDIAR este considerat un analgezic de a doua alegere, conform scării durerii enunțate de OMS și trebuie utilizat în conformitate cu indicațiile medicului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tramadolul este administrat ca amestec racemic, atât izomerul levogir [-] cât și cel dextrogir [+] precum și metabolitul său M1 fiind detectați în sânge. Deși tramadolul este absorbit rapid după administrare, absorbția sa este mai lentă (și timpul său de înjumătățire mai mare) decât cea a paracetamolului.

După administrarea orală a unui comprimat de tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), concentrațiile plasmatice maxime de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și 4,2 μg/ml (paracetamol) sunt atinse după 1,8 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și, respectiv, 0,9 ore (paracetamol). Timpii medii de înjumătățire $t_{1/2}$ prin eliminare sunt 5,1/4,7 ore [(+)-tramadol/(-)-tramadol] și 2,5 ore (paracetamol).

În timpul studiilor de farmacocinetică realizate la voluntari sănătoși, după administrări orale unice și repetate a ZALDIAR, nu au fost observate modificări semnificative clinic ale parametrilor cinetici ai fiecărei substanțe active comparativ cu cei în cazul în care substanțele active au fost administrate separat.

Absorbție:

Amestecul racemic de tramadol este absorbit rapid și aproape complet după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută medie a unei doze de 100 mg este de aproximativ 75%. După administrări repetate, biodisponibilitatea este crescută și atinge aproximativ 90%.

După administrarea ZALDIAR, absorbția orală a paracetamolului este rapidă și aproape completă și are loc în principal în intestinul subțire. Concentrațiile plasmatice maxime de paracetamol sunt atinse după 1 oră și nu sunt modificate de administrarea asociată de tramadol.

Administrarea ZALDIAR concomitent cu alimente nu are un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice maxime sau asupra intensității absorbției atât a tramadolului cât și a paracetamolului, astfel încât ZALDIAR poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Distribuție:

Tramadolul are o afinitate tisulară crescută ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Este legat de proteinele plasmatice în proporție de circa 20%.

Paracetamolul este larg distribuit în majoritatea țesuturilor cu excepția celui adipos. Volumul său aparent de distribuție este de circa 0,9 l/kg. O proporție relativ scăzută (circa 20%) de paracetamol este legată de proteinele plasmatice.

Metabolizare:

Tramadolul este metabolizat intens, după administrarea orală. Circa 30% din doză este excretată în urină sub formă nemodificată, în timp ce 60% este excretată sub formă de metaboliți.

Tramadolul este metabolizat prin O-demetilare (catalizată de către enzima CYP2D6) obținându-se metabolitul M1 și prin N-demetilare (catalizată de către enzima CYP3A) obținându-se metabolitul M2. M1 este metabolizat mai departe prin N-demetilare și prin conjugare cu acidul glucuronic. Timpul de

înjumătățire plasmatică prin eliminare a M1 este de 7 ore. Metabolitul M1 are proprietăți analgezice și este mai potent decât medicamentul în sine. Concentrațiile plasmatice ale M1 sunt de câteva ori mai mici decât cele ale tramadolului și contribuția la efectul clinic nu pare să fie modificată prin administrări repetate.

Paracetamolul este metabolizat mai ales la nivel hepatic prin 2 căi metabolice principale: glucuronidare și sulfatare. Cea de-a doua cale este saturată rapid la doze mai mari decât cele terapeutice. O mică porție (mai puțin de 4%) este metabolizată de către citocromul P 450 cu obținerea unei substanțe intermediare active (N-aceti benziquinonimina), care în condițiile utilizării obișnuite, este detoxifiată rapid de către glutatationul redus și excretată în urină după conjugare cu cisteina și acidul mercapturic. Totuși, în cazul supradozajului masiv, cantitatea acestui metabolit este crescută.

Eliminare:

Tramadolul și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. Timpul de înjumătățire a paracetamolului este de aproximativ 2-3 ore la adulți. Este mai mic la copii și puțin mai lung la nou-născuți și la pacienții cirofici. Paracetamolul este eliminat, în principal, prin formarea, dependentă de doză, a derivaților conjugați prin glucuronidare și sulfatare. Mai puțin de 9% din cantitatea de paracetamol este eliminată ca atare în urină. În caz de insuficiență renală, timpul de înjumătățire a ambilor compuși este prelungit.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii preclinice cu această asociere (tramadol și paracetamol) pentru a evalua efectele carcinogene și mutagene sau asupra fertilității.

Nici un efect teratogen, ce ar fi putut fi atribuit medicamentului, nu a fost observat la puii șobolanilor tratați oral cu asocierea tramadol/paracetamol.

Asocierea tramadol/paracetamol s-a dovedit a fi embriotoxică și fetotoxică la șobolani la doze maternale toxice (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), de exemplu de 8,3 ori doza terapeutică la om. La aceste doze nu a fost observat nici un efect teratogen. Toxicitatea asupra embrionului și a fătului s-a evidențiat ca scădere a greutateii fetale și creștere a numărului de coaste. Dozele mai mici, ce au avut efecte materno-toxice mai puțin severe (10/87 și 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nu au avut efecte asupra embrionului sau a fătului.

Rezultatele testelor standard de mutagenitate nu au evidențiat vreun risc genotoxic potențial al utilizării tramadolului la om.

Rezultatele testelor de carcinogenitate nu au evidențiat vreun risc potențial al utilizării tramadolului la om.

Studiile cu tramadol administrat în doze mari, realizate la animale, au evidențiat efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neonatale, asociate cu maternotoxicitate. Numărul de nașteri și dezvoltarea puilor nu au fost afectate. Tramadolul traversează placenta. Fertilitatea la masculi și femele nu a fost afectată.

Investigații aprofundate nu au evidențiat un risc genotoxic relevant al administrării de paracetamol, utilizat în doze terapeutice (adică non-toxice).

Studiile pe termen lung realizate la șobolani și șoareci nu au furnizat date despre efecte carcinogene evidente la utilizarea dozelor non-hepatotoxice de paracetamol.

Până în prezent, studiile realizate la animale și experiența terapeutică vastă referitoare la utilizarea la om nu au furnizat date referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

celuloză pulbere
amidon pregelatinizat
amidonglicolat de sodiu (tip A)
amidon de porumb
stearat de magneziu

Film:

Opadry Light Yellow YS-1-6382G (hipromeloză, dioxid de titan (E 171), macrogol 400, oxid galben de fer (E 172), polisorb 80)
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din hârtie-PET-Al/PVC opac cu 10 comprimate filmate
Cutie cu 2 blistere din hârtie-PET-Al/PVC opac a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 3 blistere din hârtie-PET-Al/PVC opac a câte 10 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere din hârtie-PET-Al/PVC opac a câte 10 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA ARZNEIMITTEL AG
Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9695/2017/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.