**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Zaldiar 37,5 mg/325 mg apvalkotās tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 37,5 mg tramadola hidrohlorīda (*Tramadoli hydrochloridum*) un 325 mg paracetamola (*Paracetamolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tablete).

Bāli dzeltenas apvalkotās tabletes, kas vienā pusē marķētas ar ražotāja logotipu ♎ un otrā pusē ar „T5”.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Zaldiar tabletes indicētas vidēji stipru līdz stipru sāpju simptomātiskai ārstēšanai.

Zaldiar drīkst lietot tikai pacientiem, kuriem tiek uzskatīts, ka vidēji stipru līdz stipru sāpju ārstēšanai nepieciešama tramadola un paracetamola kombinācija (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Pieaugušie un pusaudži (vecumā no 12 gadiem)*

Zaldiar drīkst lietot tikai pacientiem, kuriem tiek uzskatīts, ka vidēji stipru līdz stipru sāpju ārstēšanai nepieciešama tramadola un paracetamola kombinācija (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Deva jāpielāgo individuāli atbilstoši sāpju intensitātei un pacienta atbildes reakcijai.

Parasti jāizvēlas mazākā pret sāpēm efektīvā deva. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 8 tabletes (kas atbilst 300 mg tramadola un 2600 mg paracetamola). Lietošanas starplaikam jābūt vismaz 6 stundas.

Ieteicamā sākuma deva ir divas Zaldiar tabletes. Papildus devas var lietot pēc nepieciešamības, bet ne vairāk kā 8 tabletes (kas atbilst 300 mg tramadola un 2600 mg paracetamola) dienā.

Lietošanas starplaikam jābūt vismaz 6 stundas.

Zaldiar nekādā gadījumā nedrīkst lietot ilgāk par absolūti nepieciešamo laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja slimības rakstura un smaguma pakāpes dēļ nepieciešama atkārtota vai ilgstoša Zaldiar lietošana, jāveic rūpīga un regulāra novērošana (ar terapijas starplaikiem, ja iespējams), lai izvērtētu turpmākās terapijas nepieciešamību.

*Pediatriskā populācija*

Efektīva un droša Zaldiar lietošana bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, nav pierādīta. Tādēļ šai pacientu grupai terapija nav ieteicama.

*Gados vecāki pacienti*

Var lietot parastās devas, lai gan jāņem vērā, ka brīvprātīgajiem, kuri vecāki par 75 gadiem, iekšķīgas lietošanas gadījumā tramadola eliminācijas pusperiods pagarinājās par 17 %. Pacientiem no 75 gadu vecuma ieteicams ievērot vismaz 6 stundu starplaiku starp devu lietošanas reizēm, jo šo zāļu sastāvā ietilpst tramadols.

*Nieru darbības traucējumi*

Tā kā šo zāļu sastāvā ietilpst tramadols, Zaldiar lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min). Vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss robežās no 10 līdz 30 ml/min), starplaiku starp devu lietošanas reizēm jāpalielina līdz 12 stundām. Tā kā tramadols ar hemodialīzes vai hemofiltrācijas palīdzību tiek izvadīts ļoti lēni, pēc dialīzes kursa beigām parasti nav nepieciešama papildus devas lietošana, lai saglabātu pretsāpju iedarbību.

*Aknu darbības traucējumi*

Zaldiar nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā, rūpīgi jāapsver palielināt starplaiku starp devu lietošanas reizēm (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir aizkavēta tramadola eliminācija.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekamu šķidruma daudzumu. Tās nedrīkst salauzt vai sakošļāt.

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Akūta saindēšanās ar alkoholu, miega zālēm, centrālas darbības pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai psihotropiem līdzekļiem.
* Zaldiar nedrīkst lietot pacientiem, kuri lieto monoamīnoksidāzes inhibitorus vai divas nedēļas pēc to lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Smagi aknu darbības traucējumi.
* Epilepsija, kas nepakļaujas terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu, Brīdinājumi).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Brīdinājumi

* Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma nedrīkst pārsniegt maksimālo Zaldiar devu – 8 tabletes. Lai izvairītos no nejaušas pārdozēšanas, pacientiem jāiesaka nepārsniegt ieteicamo devu un nelietot vienlaicīgi citas paracetamolu (arī bezrecepšu) vai tramadola hidrohlorīdu saturošas zāles, nekonsultējoties ar ārstu.
* Zaldiar lietošana nav ieteicama smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min).
* Zaldiar nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paracetamola pārdozēšanas risks ir lielāks pacientiem ar necirotisku alkohola izraisītu aknu slimību. Vidēji smagu aknu darbības traucējumu gadījumā rūpīgi jāapsver starplaika palielināšana starp devu lietošanas reizēm.
* Zaldiar lietošana nav ieteicama smagas elpošanas mazspējas gadījumā.
* Tramadols nav piemērots aizstājterapijai pacientiem ar opioīdu atkarību. Lai gan tas ir opioīdu agonists, tramadols nevar nomākt morfīna izraisītos abstinences simptomus.
* Ziņots par krampju rašanos ar tramadolu ārstētiem pacientiem, kuriem ir nosliece uz krampju rašanos vai lietojot citas krampju slieksni pazeminošas zāles, it īpaši selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus, tricikliskos antidepresantus, antipsihotiskos līdzekļus, centrālas darbības pretsāpju līdzekļus vai lokālos anestēzijas līdzekļus. Epilepsijas slimniekus, kuri saņem terapiju krampju nomākšanai, vai pacientus ar noslieci uz krampju rašanos, ar Zaldiar drīkst ārstēt tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Krampji novēroti pacientiem, lietojot tramadolu ieteicamajās devas robežās. Šis risks var palielināties, ja tiek lietotas tramadola devas, kas lielākas par maksimālajām ieteicamajām devām.
* Vienlaicīga lietošana ar opioīdu agonistu antagonistiem (nalbufīnu, buprenorfīnu, pentazocīnu) nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis* - HAGMA) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutationa deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Risks, kas saistīts ar vienlaicīgu sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai līdzīgu zāļu lietošanu

Vienlaicīga tramadola lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām zālēm, var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šo risku dēļ, nozīmēšanu vienlaicīgi ar šiem sedatīvajiem līdzekļiem drīkst apsvērt vienīgi pacientiem, kuriem nepastāv alternatīvas terapijas iespējas. Ja tiek pieņemts lēmums nozīmēt tramadolu vienlaicīgi ar sedatīvajiem līdzekļiem, jālieto mazākā efektīvā deva un terapijas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz elpošanas nomākuma un komas simptomiem un pazīmēm. Šajā sakarā, pacienti un viņu aprūpētāji ir obligāti jāinformē, ka viņiem jāuzmana šo simptomu rašanās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri saņem tramadolu kombinācijā ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem vai tikai tramadolu, ziņots par serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums (skatīt 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaikus ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Serotonīnerģisko zāļu lietošanas pārtraukšana parasti izraisa strauju stāvokļa uzlabošanos.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Zaldiar var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioīdu lietošana paaugstina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, kuriem ir CMA, ir jāapsver kopējās opioīdu devas samazināšana.

Virsnieru mazspēja

Opioīdu pretsāpju līdzekļi dažkārt var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kuras gadījumā nepieciešama kontrole un glikokortikoīdu aizstājterapija. Akūtas vai hroniskas virsnieru mazspējas simptomi var būt, piemēram, stipras sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana, zems asinsspiediens, ārkārtējs nogurums, samazināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums.

Piesardzība lietošanā

Pat lietojot terapeitiskās devās, var attīstīties tolerance un fiziska un/vai psiholoģiska atkarība. Regulāri jāpārskata pretsāpju terapijas lietošanas klīniskā nepieciešamība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar opioīdu atkarību un pacientiem ar narkotiku lietošanu vai atkarību anamnēzē, ārstēšanai jābūt tikai īslaicīgai un ārsta uzraudzībā. Zaldiar piesardzīgi jālieto pacientiem ar galvaskausa traumu, pacientiem ar noslieci uz krampjiem, žultsceļu darbības traucējumiem, šoka stāvoklī, nezināmas izcelsmes apziņas traucējumu stāvoklī, pacientiem ar traucējumiem, kas skar elpošanas centru un elpošanu, vai paaugstināta intrakraniālā spiediena gadījumā.

Paracetamola pārdozēšana dažiem pacientiem var izraisīt toksisku ietekmi uz aknām.

Pat lietojot terapeitiskās devās un īslaicīgi, var rasties abstinences simptomi, kas līdzīgi tiem, ko novēro opiātu abstinences gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No abstinences simptomiem var izvairīties, pakāpeniski samazinot zāļu lietošanas devu pirms to pilnīgas pārtraukšanas, it īpaši pēc ilgstoša lietošanas perioda. Retos gadījumos ziņots par atkarību un ļaunprātīgu zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vienā pētījumā novērots, ka tramadola lietošana vispārējās narkozes (ar enflurānu un slāpekļa oksīdu) laikā veicināja pamošanos operācijas laikā. Virspusējo narkozes stadiju laikā jāizvairās no tramadola lietošanas, līdz būs pieejama papildus informācija.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar*

* neselektīvajiem MAO inhibitoriem.

Serotonīnerģiska sindroma risks: caureja, tahikardija, svīšana, trīce, apjukums, pat koma;

* selektīvajiem MAO-A inhibitoriem.

Ekstrapolācija no neselektīvajiem MAO inhibitoriem.

Serotonīnerģiska sindroma risks: caureja, tahikardija, svīšana, trīce, apjukums, pat koma;

* selektīvajiem MAO-B inhibitoriem.

Centrāla uzbudinājuma simptomi, ko izraisa serotonīnerģiskais sindroms: caureja, tahikardija, svīšana, trīce, apjukums, pat koma.

Ja pacients nesen ārstēts ar MAO inhibitoriem, pirms tramadola lietošanas jānogaida 2 nedēļas.

*Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar*

* alkoholu.

Alkohols pastiprina opioīdo pretsāpju līdzekļu sedatīvo iedarbību.

Ietekme uz modrību var padarīt bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

Jāizvairās no alkoholisko dzērienu un zāļu, kas satur alkoholu, lietošanas;

* karbamazepīnu un citiem enzīmu inducētājiem.

Samazinātās tramadola plazmas koncentrācijas dēļ ir vājākas un īslaicīgākas iedarbības risks;

* opioīdu agonistu antagonisti (buprenorfīns, nalbufīns, pentazocīns).

samazināta pretsāpju iedarbību ar konkurējošu bloķējošu iedarbību receptoru līmenī, kas izraisa abstinences sindroma attīstības risku.

*Vienlaicīga zāļu lietošana, kas jāņem vērā*

* Tramadola un serotonīnerģisku zāļu, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), MAO inhibitoru (skatīt 4.3. apakšpunktu), triciklisko antidepresantu un mirtazapīna, vienlaicīga terapeitiska lietošana var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams traucējums (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
* Citi opioīdu atvasinājumi (tajā skaitā pretklepus līdzekļi un aizstājterapija).

Palielināts elpošanas nomākuma risks, kas pārdozēšanas gadījumā var būt letāls.

* Citi centrālo nervu sistēmu nomācoši līdzekļi, piemēram, opioīdu atvasinājumi (tajā skaitā pretklepus līdzekļi un aizstājterapija), citi trauksmi mazinoši līdzekļi, miega zāles, antidepresanti ar sedatīvu darbību, antihistamīna līdzekļi ar sedatīvu ietekmi, neiroleptiskie līdzekļi, centrālas darbības antihipertensīvie līdzekļi, talidomīds un baklofēns.

Šīs zāles var pastiprināt centrālās nervu sistēmas nomākumu. Ietekme uz modrību var padarīt bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu.

* Gadījumos, kad Zaldiar lieto vienlaicīgi ar varfarīnam līdzīgām zālēm, pēc ārsta ieskatiem jāveic regulāra protrombīna laika pārbaude, jo ziņots par paaugstinātu INR (*International Normalised ratio* – starptautiskais standartizētais koeficients).
* Citas zāles, kuras inhibē CYP3A4, piemēram, ketokonazols un eritromicīns, var inhibēt tramadola metabolismu (N-demetilēšanu) un, iespējams, arī aktīvā O-demetilētā metabolīta metabolismu. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.
* Zāles, kas pazemina krampju slieksni, piemēram, bupropions, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, antidepresanti, tricikliskie antidepresanti un neiroleptiskie līdzekļi. Tramadola lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm var paaugstināt krampju risku. Metoklopramīds vai domperidons var paātrināt paracetamola uzsūkšanos, bet holestiramīns var samazināt uzsūkšanos.
* Ierobežotā skaitā pētījumu, lietojot ondansetronu (pretvemšanas līdzeklis - 5-HT3 antagonists) pirms vai pēc operācijas, pacientiem ar pēcoperācijas sāpēm palielinājās nepieciešamība pēc tramadola.
* Jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sedatīvie līdzekļi, piemēram, benzodiazepīni vai līdzīgas zāles

Vienlaicīga opioīdu lietošana ar sedatīviem līdzekļiem, piemēram, benzodiazepīniem vai līdzīgām zālēm, var palielināt sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku, kam pamatā ir papildus nomācoša ietekme uz CNS. Jāierobežo vienlaicīgas terapijas devas un ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

*Grūtniecība*

Tā kā Zaldiar ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadola hidrohlorīdu, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

* Dati par paracetamolu

Liels daudzums datu par grūtniecēm neliecina ne par anomālijas izraisošu iedarbību, ne toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri in utero pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, taču tas jālieto mazākajā efektīvajā devā iespējami īsāko laiku un iespējami retāk.

* Dati par tramadolu

Tramadola hidrohlorīdu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav pietiekamas informācijas, lai izvērtētu tramadola lietošanas drošumu grūtniecēm. Tramadola hidrohlorīda lietošana pirms dzemdībām vai to laikā neietekmē dzemdes kontraktilitāti. Jaundzimušajam tas var izraisīt elpošanas ātruma izmaiņas, kas parasti nav klīniski nozīmīgas. Ilgstoša lietošana grūtniecības laikā jaundzimušajam pēc dzimšanas var izraisīt zāļu lietošanas atcelšanas simptomus, kas ir pieraduma sekas.

*Barošana ar krūti*

Tā kā Zaldiar ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadola hidrohlorīdu, to nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti.

* Dati par paracetamolu

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet klīniski nenozīmīgā daudzumā. Pieejamie publicētie dati neaizliedz tā lietošanu mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, lietojot tikai vienu aktīvo vielu - paracetamolu saturošas zāles.

* Dati par tramadolu

Apmēram 0,1 % no mātei lietotās tramadola devas izdalās krūts pienā. Ja periodā uzreiz pēc dzemdībām māte katru dienu iekšķīgi lietos devas līdz 400 mg, tas atbildīs vidējam tramadola daudzumam, ko uzņem ar krūti baroti zīdaiņi – 3 % no atbilstoši ķermeņa masai koriģētās mātes devas. Šī iemesla dēļ tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas periodā vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc ārstēšanas ar tramadolu laikā. Barošana ar krūti pēc vienas tramadola devas parasti nav jāpārtrauc.

*Fertilitāte*

Pēcreģistrācijas perioda novērojumi neliecina par tramadola ietekmi uz auglību. Pētījumos ar dzīvniekiem nav novērota tramadola ietekme uz auglību. Pētījumi, lai novērtētu tramadola un paracetamola kombinācijas ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Tramadola hidrohlorīds var izraisīt miegainību vai reiboni, ko var pastiprināt alkohols vai citi CNS nomācoši līdzekļi. Šajā gadījumā pacients nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Klīniskajos pētījumos, lietojot paracetamola/tramadola kombināciju, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, reibonis un miegainība, ko novēroja vairāk nekā 10 % pacientu.

Zemāk minētās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, kas definēts šādi:

* ļoti bieži (≥1/10);
* bieži (≥1/100 līdz <1/10);
* retāk (≥1/1 000 līdz <1/100);
* reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000);
* ļoti reti (<1/10 000);
* nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

*Sirds funkcijas traucējumi*

* Retāk: hipertensija, sirdsklauves, tahikardija un aritmija.

*Acu bojājumi*

* Reti: neskaidra redze, mioze, midriāze.

*Asu un labirinta bojājumi*

* Retāk: troksnis ausīs.

*Nervu sistēmas traucējumi*

* Ļoti bieži: reibonis, miegainība.
* Bieži: galvassāpes, trīce.
* Retāk: patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, parestēzija, tinnīts.
* Reti: ataksija, krampji, runas traucējumi, ģībonis.
* Nav zināmi: serotonīna sindroms.

*Psihiskie traucējumi*

* Bieži: apjukums, garastāvokļa svārstības (trauksme, nervozitāte, eiforija), miega traucējumi.
* Retāk: depresija, halucinācijas, nakts murgi, amnēzija.
* Reti: delīrijs, zāļu atkarība.

Pēcreģistrācijas pieredze

* Ļoti reti: ļaunprātīga zāļu lietošana.

*Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

* Retāk: elpas trūkums;
* Nav zināmi: žagas.

*Kuņģa – zarnu trakta traucējumi:*

* Ļoti bieži: slikta dūša
* Bieži: vemšana, aizcietējums, sausums mutē, caureja, vēdera sāpes, gremošanas traucējumi, meteorisms.
* Retāk: rīšanas traucējumi, melēna.

*Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

* Retāk: paaugstināts aknu transamināžu līmenis.

*Ādas un zemādas audu bojājumi*

* Bieži: svīšana, nieze.
* Retāk: ādas reakcijas (piemēram, izsitumi, nātrene).

*Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

* Retāk: albuminūrija, urinēšanas traucējumi (dizūrija un urīna aizture).

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

* Retāk: drebuļi, karstuma viļņi, sāpes krūškurvī.

*Vielmaiņas un uztures traucējumi*

* Nav zināmi: hipoglikēmija.

Lai gan nav novērots klīniskajos pētījumos, šādu blakusparādību, kas, kā zināms saistītas ar tramadola un paracetamola lietošanu, rašanos nav iespējams izslēgt.

**Tramadola hidrohlorīds**

* Posturāla hipotensija, bradikardija, kolapss (tramadola ietekmē).
* Tramadola hidrohlorīda pēcreģistrācijas novērojumu laikā retos gadījumos ziņots par varfarīna iedarbības izmaiņām, tajā skaitā protrombīna laika pagarināšanos.
* Retos gadījumos novēro alerģiskas reakcijas ar elpošanas simptomiem (piemēram, elpas trūkumu, bronhospazmām, sēkšanu, angioedēmu) un anafilaksi.
* Retos gadījumos novēro apetītes pārmaiņas, motorisku vājumu un elpošanas nomākumu.
* Pēc tramadola hidrohlorīda lietošanas var rasties psihiskas blakusparādības, kuru smaguma pakāpe un raksturs atšķiras individuāli (atkarībā no personīgajām īpatnībām un terapijas ilguma). Tās ir garastāvokļa svārstības (parasti pacilātība, dažkārt disforija), aktivitātes pārmaiņas (parasti nomākta, dažkārt pastiprināta) un kognitīvo un juteklisko spēju pārmaiņas (piemēram, lēmumu pieņemšanas un jušanas traucējumi).
* Ziņots par astmas pasliktināšanos, lai gan cēloniska saistība nav pierādīta.
* Var rasties zāļu abstinences sindroma simptomi, kas ir līdzīgi kā opiātu abstinences gadījumā: ažitācija, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēzija, trīce un kuņģa – zarnu trakta simptomi. Citi simptomi, kas ļoti reti novēroti, strauji pārtraucot tramadola hidrohlorīda lietošanu, ir panikas lēkmes, stipra trauksme, halucinācijas, parestēzija, tinnīts un neparasti CNS simptomi.

**Paracetamols**

* Paracetamola nevēlamas blakusparādības rodas reti, taču var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā izsitumi uz ādas. Ziņots par asins diskrāzijām, tajā skaitā trombocitopēniju un agranulocitozi, taču tās ne vienmēr bija cēloniski saistītas ar paracetamola lietošanu.
* Vairāki ziņojumi liecina, ka paracetamols var izraisīt hipoprotrombinēmiju, lietojot to vienlaicīgi ar varfarīnam līdzīgām zālēm. Citos pētījumos protrombīna laiks nemainījās.
* Ļoti retos gadījumos ziņots par smagām ādas reakcijām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv/)

**4.9. Pārdozēšana**

Zaldiar ir fiksēta divu aktīvo vielu kombinācija. Pārdozēšanas gadījumā var rasties tramadola hidrohlorīda vai paracetamola, vai abu šo aktīvo vielu toksiskas ietekmes pazīmes un simptomi.

*Tramadola hidrohlorīda pārdozēšanas simptomi*

Tramadola hidrohlorīda pārdozēšanas simptomi pēc būtības ir līdzīgi visiem citiem centrālas iedarbības pretsāpju līdzekļu (opioīdu) pārdozēšanas simptomiem. Šie simptomi galvenokārt ir mioze, vemšana, kardiovaskulārs kolapss, apziņas traucējumi līdz pat komai, krampji un elpošanas nomākums, kas var izraisīt elpošanas apstāšanos.

Ziņots arī par serotonīna sindromu.

*Paracetamola pārdozēšanas simptomi*

Pārdozēšana ir īpaši bīstama maziem bērniem. Pirmo 24 stundu laikā paracetamola pārdozēšanas simptomi ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājums var izpausties 12 līdz 48 stundu laikā pēc lietošanas. Var rasties glikozes vielmaiņas traucējumi un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanās gadījumā aknu darbības traucējumi var progresēt līdz encefalopātijai, komai un nāvei. Arī tad, ja nerodas smags aknu bojājums, var attīstīties akūta nieru mazspēja ar akūtu tubulāro nekrozi. Ziņots par sirds aritmijām un pankreatītu. Aknu bojājums var rasties pieaugušajiem, kuri lietojuši 7,5 – 10 g vai vairāk paracetamola. Tiek uzskatīts, ka pārlieku lielais toksiskā metabolīta daudzums neatgriezeniski saistās ar aknu audiem (lietojot parastās paracetamola devas, to parasti pietiekami atindē glutations).

Neatliekamā terapija

* Pacientu nekavējoties ievieto specializētajā terapijas nodaļā.
* Jānodrošina elpošanas un asinsrites funkcijas.
* Pirms terapijas uzsākšanas, cik iespējams ātri pēc pārdozēšanas, jāpaņem asins paraugs, lai noteiktu paracetamola un tramadola hidrohlorīda koncentrāciju plazmā un veiktu aknu testus.
* Aknu testi jāveic sākumā (pēc pārdozēšanas) un jāatkārto ik pēc 24 stundām. Parasti novēro aknu enzīmu (ASAT, ALAT) līmeņa paaugstināšanos, kas normalizējas pēc vienas vai divām nedēļām.
* Jāiztukšo kuņģis, izraisot pacientam vemšanu (ja viņš ir pie samaņas), kairinot gļotādu vai skalojot kuņģi.
* Jāuzsāk atbalstošas terapijas pasākumi, piemēram, elpceļu caurlaidības un kardiovaskulārās funkcijas nodrošināšana; elpošanas nomākuma mazināšanai lieto naloksonu; krampjus var kontrolēt ar diazepāmu.
* Hemodialīzes vai hemofiltrācijas rezultātā tramadols no seruma tiek izvadīts tikai nelielā daudzumā. Šā iemesla dēļ, akūtas Zaldiar pārdozēšanas gadījumā, tikai hemodialīze vai hemofiltrācija nav piemērojami pasākumi pārdozēšanas novēršanai.

Paracetamola pārdozēšanas ārstēšanā ļoti būtiska ir tūlītēja terapija. Lai gan nav agrīnu klīniski nozīmīgu simptomu, pacienti nekavējoties jānogādā slimnīcā tūlītējai medicīniskai izmeklēšanai un jebkuram pieaugušajam vai pusaudzim, kurš iepriekšējo 4 stundu laikā ir lietojis apmēram 7,5 g paracetamola vai vairāk, vai jebkuram bērnam, kurš iepriekšējo 4 stundu laikā lietojis ≥ 150 mg/kg paracetamola, jāveic kuņģa skalošana. Paracetamola koncentrācija asinīs jānosaka vēlāk nekā 4 stundas pēc pārdozēšanas, lai varētu izvērtēt aknu bojājuma attīstības risku (ar paracetamola pārdozēšanas nomogrammas palīdzību). Var būt nepieciešama iekšķīga metionīna lietošana vai intravenoza N-acetilcisteīna (NAC) ievadīšana, kam var būt labvēlīga ietekme līdz pat 48 stundas pēc pārdozēšanas. Intravenozai NAC ievadīšanai vislielākā nozīme ir 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas. Tomēr NAC jālieto arī tad, ja pēc pārdozēšanas ir pagājušas vairāk nekā 8 stundas, un jāturpina lietot pilnu terapijas kursu. NAC terapija nekavējoties jāuzsāk gadījumos, kad ir aizdomas par smagu pārdozēšanu. Jābūt pieejamiem vispārējiem uzturošas terapijas pasākumiem.

Neatkarīgi no lietotā paracetamola daudzuma, par kuru ziņots, nekavējoties iekšķīgi vai intravenozi jālieto tā antagonists NAC, ja iespējams, 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: opioīdi, opioīdi kombinācijā ar ne-opioīdu pretsāpju līdzekļiem.

**ATĶ kods**: N02AJ13

Darbības mehānisms

Tramadols ir opioīdu grupas pretsāpju līdzeklis, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu. Tramadols ir tīrs, neselektīvs µ, δ un κ opioīdu receptoru agonists ar lielāku afinitāti pret µ receptoriem. Citi mehānismi, kas pastiprina tā pretsāpju iedarbību, ir noradrenalīna neironālās atpakaļuzsūkšanās nomākšana un serotonīna atbrīvošanās pastiprināšana. Tramadolam piemīt pretklepus iedarbība. Pretēji morfīnam, tramadola devas plašās pretsāpju iedarbības robežās neizraisa elpošanas nomākumu. Nemainās arī kuņģa – zarnu trakta darbība. Ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu parasti ir neliela. Tiek uzskatīts, ka tramadola iedarbības stiprums ir 1/10 – 1/6 no morfīna iedarbības stipruma.

Precīzs paracetamola pretsāpju iedarbības mehānisms nav zināms, un tas var būt saistīts ar centrālu un perifērisku iedarbību.

PVO sāpju klasifikācijā Zaldiar iedalīts kā 2. pakāpes pretsāpju līdzeklis un atbilstoši tam tas ārstam jālieto.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tramadolu lieto racēmiskā formā, un asinīs konstatē tramadola [+] un [–] formas un tā metabolītu M1. Lai gan tramadols pēc lietošanas strauji uzsūcas, tā uzsūkšanās ir lēnāka (un eliminācijas pusperiods ilgāks) nekā paracetamolam.

Pēc vienreizējas iekšķīgas tramadola/paracetamola tabletes lietošanas (37,5 mg/325 mg) maksimālā koncentrācija plazmā – 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadola/(-) tramadola] un 4,2 µg/ml (paracetamols) – tiek sasniegta pēc attiecīgi 1,8 stundām [(+) tramadolam/(-) tramadolam] un 0,9 stundām (paracetamolam). Vidējais eliminācijas pusperiods t1/2 ir 5,1/4,7 stundas [(+) tramadolam/(-) tramadolam] un 2,5 stundas (paracetamolam).

Farmakokinētiskajos pētījumos pēc vienreizējas un atkārtotas iekšķīgas Zaldiar lietošanas veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas abu aktīvo vielu kinētikas pārmaiņas, salīdzinot ar raksturlielumiem pēc atsevišķas aktīvo vielu lietošanas.

*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas racēmiskais tramadols ātri un gandrīz pilnīgi uzsūcas. Vienas 100 mg devas vidējā absolūtā biopieejamība ir apmēram 75 %. Pēc atkārtotas lietošanas biopieejamība palielinās un sasniedz apmēram 90 %.

Pēc iekšķīgas Zaldiar lietošanas paracetamols ātri un gandrīz pilnīgi uzsūcas, galvenokārt no tievajām zarnām. Paracetamola maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā un nemainās, lietojot vienlaicīgi ar tramadolu.

Lietojot Zaldiar iekšķīgi kopā ar uzturu, būtiski nemainās nedz tramadola, nedz paracetamola maksimālā koncentrācija plazmā vai uzsūkšanās apjoms, tādēļ Zaldiar var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

*Izkliede*

Tramadolam ir liela afinitāte pret audiem (Vd,β= 203 ± 40 l). Aptuveni 20 % tramadola saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Paracetamols plaši izplatās gandrīz visos ķermeņa audos, izņemot taukus. Tā šķietamais izkliedes tilpums ir apmēram 0,9 l/kg. Relatīvi neliela paracetamola daļa (apmēram 20%) saistās ar plazmas olbaltumvielām.

*Biotransformācija*

Pēc iekšķīgas lietošanas tramadols plaši metabolizējas. Apmēram 30% devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā, bet 60 % devas izdalās metabolītu veidā.

Tramadols metabolizējas *O*-demetilēšanās rezultātā (ko katalizē enzīms CYP2D6) par M1 metabolītu un *N-*demetilēšanās rezultātā (ko katalizē CYP3A) par M2 metabolītu. M1 turpmāk metabolizējas *N-*demetilēšanās rezultātā un saistoties ar glikuronskābi. M1 plazmas eliminācijas pusperiods ir 7 stundas. M1 metabolītam piemīt pretsāpju īpašības un tas ir stiprāks par sākotnējo savienojumu. M1 koncentrācija plazmā ir vairākas reizes mazāka nekā tramadolam, un maz ticams, ka pēc atkārtotas lietošanas tas mainīs klīnisko iedarbību.

Paracetamols galvenokārt tiek metabolizēts aknās divos galvenajos metabolisma veidos: glikuronidācijas un sulfatizācijas rezultātā. Pēdējā no šīm reakcijām var ātri piesātināties, lietojot devas, kas lielākas par terapeitiskajām devām. Nelielu daļu (mazāk par 4 %) citohroms P450 metabolizē par aktīvu starpproduktu (N-acetilbenzohinonimīnu), ko parastos lietošanas apstākļos strauji atindē reducēts glutations, un kas pēc saistīšanās ar cisteīnu un merkapturīnskābi izdalās urīnā. Tomēr smagas pārdozēšanas gadījumā šā metabolīta daudzums ir palielināts.

*Eliminācija*

Tramadols un tā metabolīti izdalās galvenokārt caur nierēm. Paracetamola eliminācijas pusperiods pieaugušajiem ir apmēram 2 - 3 stundas. Bērniem tas ir nedaudz īsāks, savukārt jaundzimušajiem un pacientiem ar aknu cirozi tas ir nedaudz ilgāks. Paracetamols galvenokārt izdalās, veidojoties no devas atkarīgiem savienojumiem ar glikuronskābi un sulfātu. Mazāk nekā 9 % paracetamola izdalās ar urīnu nemainītā veidā. Nieru mazspējas gadījumā abu savienojumu eliminācijas pusperiods pagarinās.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskie pētījumi ar fiksētu zāļu kombināciju (tramadols un paracetamols), lai izvērtētu tās kancerogēno vai mutagēno iedarbību, vai tā ietekmi uz auglību, nav veikti.

Žurku pēcnācējiem, kuru mātītes iekšķīgi saņēma tramadola/paracetamola kombināciju, nenovēroja teratogēnu ietekmi, ko varētu saistīt ar šīm zālēm.

Tramadola/paracetamola kombinācijai pierādīta embriotoksiska un fetotoksiska iedarbība, lietojot žurku mātītēm toksiskas devas (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), t.i., 8,3 reizes lielākas devas par maksimālo terapeitisko devu cilvēkiem. Lietojot šo devu, netika novērota teratogēna iedarbība. Toksiska ietekme uz embriju un augli izraisīja samazinātu augļa masu un palielinātu ribu skaitu. Mazākas devas, kas izraisīja vājāku toksisku ietekmi uz mātīti (10/87 un 25/217 mg/kg tramadola/paracetamola), neradīja toksisku ietekmi uz embriju vai augli.

Mutagenitātes standarttestu rezultāti neliecina par iespējamu genotoksicitātes risku cilvēkam.

Kancerogenitātes testu rezultāti neliecina par iespējamu tramadola risku cilvēkiem.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot tramadolu ļoti lielās devās, kas izraisīja toksisku ietekmi mātītei, novēroja ietekmi uz augļa orgānu attīstību, kaulu veidošanos un jaundzimušo mirstību. Dzimstība, reproduktīvās spējas un pēcnācēju attīstība netika ietekmēta. Tramadols šķērso placentu. Tēviņu un mātīšu auglība netika ietekmēta.

Plašos pētījumos pierādīts, ka paracetamols terapeitiskās (t.i., netoksiskās) devās nerada nozīmīgu genotoksisku risku.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm, lietojot nehepatotoksiskas paracetamola devas, netika pierādīta nozīmīga kancerogēna iedarbība.

Pētījumos ar dzīvniekiem un līdz šim iegūtā plašā lietošanas pieredze cilvēkiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti.

Standartpētījumi ar paracetamolu, izmantojot šobrīd spēkā esošos standartus toksiskas ietekmes uz reproduktivitāti un attīstību vērtēšanai, nav pieejami.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Pulverveida celuloze

Preželatinizēta ciete

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Kukurūzas ciete

Magnija stearāts

Apvalks

OPADRY dzeltenais YS-1-6382 G (hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), polisorbāts 80)

Karnauba vasks

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Zaldiar tabletes ir iepakotas papīra/PET/alumīnija-PVH blisteros.

Kartona kastītes pa 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 vai 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

04-0185

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2004.gada 20.aprīlis.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010.gada 22.oktobris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2022