

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Clocinol 37,5 mg/325 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 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

Apvalkotās tabletes.

Gaiši dzeltenas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes (garums: 16,5 mm)

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Clocinol indicēts vidēji stipru un stipru sāpju simptomātiskai ārstēšanai.

Clocinol ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma.

Clocinol jālieto tikai tiem pacientiem, kuriem vidēji stipru un stipru sāpju ārstēšanai nepieciešama tramadola un paracetamola kombinācija (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušiem un pusaudži no 12 gadu vecuma

Clocinol jālieto tikai tiem pacientiem, kuriem vidēji stipru un stipru sāpju ārstēšanai nepieciešams tramadola un paracetamola kombinācija.

Deva individuāli jāpielāgo atkarībā no sāpju intensitātes un konkrētā pacienta jutības. Parasti jāizvēlas mazākā efektīvā pretsāpju deva.

Ieteicamā sākumdeva ir divas Clocinol tabletes (atbilst 75 mg tramadola un 650 mg paracetamola). Ja nepieciešams, var lietot papildu devas, nepārsniedzot 8 tabletes (atbilst 300 mg tramadola un 2600 mg paracetamola) dienā. Intervāls starp devām nedrīkst būt mazāks par sešām stundām.

Clocinol nekādā gadījumā nedrīkst lietot ilgāk kā tas absolūti nepieciešams (skatīt arī 4.4. apakšpunktu). Ja slimības veida un smaguma pakāpes dēļ nepieciešama atkārtota vai ilgstoša lietošana, nepieciešama rūpīga un regulāra kontrole (un, ja iespējams, ārstēšanas pārtraukšana), lai vērtētu, vai nepieciešama turpmāka terapija.

Pediatriskā populācija

Clocinol drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Tādēļ šajā populācijā terapija nav ieteicama.

Gados vecāki pacienti

Parasti pacientiem līdz 75 gadus vecumam bez klīniskām aknu vai nieru mazspējas izpausmēm deva nav jāpielāgo.

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 75 gadiem) var būt ilgāka eliminācija. Tādēļ sastāvā esošā tramadola dēļ minimālais ieteicamais intervāls starp devām nedrīkst būt mazāks par 6 stundām.

Nieru mazspēja/dialīze un aknu mazspēja

Pacientiem ar nieru un/vai aknu mazspēju tramadola eliminācija ir aizkavēta. Šiem pacientiem rūpīgi jāapsver nepieciešamība pagarināt intervālu starp devām atbilstoši pacienta vajadzībām.

Nieru mazspēja

Sastāvā esošā tramadola dēļ Clocinol lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min). Vidēji smagas nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss no 10 līdz 30 ml/min) intervāls starp devām jāpalielina līdz 12 stundām. Tā kā tramadola izvadīšana ar hemodialīzes vai hemofiltrācijas palīdzību ir ļoti lēna, zāļu lietošana analgētiskās iedarbības uzturēšanai pēc dialīzes parasti nav nepieciešama.

Aknu mazspēja

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Clocinol lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vidēji smagos gadījumos rūpīgi jāapsver nepieciešamība palielināt intervālus starp devām atbilstoši pacienta vajadzībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot pietiekami daudz šķidruma. Tās nedrīkst pārlauzt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūta intoksikācija ar etilspirtu, miega zālēm, centrālās iedarbības pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai psihotropām zālēm.
- Clocinol nedrīkst lietot pacientiem, kuri saņem monoamīnoksidāzes inhibitorus vai to lietošanu ir pārtraukuši pēdējo divu nedēļu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi.
- Epilepsija, ko nevar kontrolēt ar ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājumi

- Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma nedrīkst pārsniegt maksimālo Clocinol devu – astoņas tabletes. Lai izvairītos no netīšas pārdozēšanas, pacientiem jāiesaka nepārsniegt ieteikto devu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un bez ārsta ieteikuma vienlaikus nelietot nekādas citas paracetamolu saturošas (tai skaitā arī bezrecepšu) vai tramadolu saturošas zāles.
- Clocinol nav ieteicams smagas nieru mazspējas gadījumā (ja kreatinīna klīrenss ir < 10 ml/min).
- Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Clocinol lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paracetamola pārdozēšana ir bīstamāka pacientiem ar necirotsku alkohola izraisītu aknu slimību. Vidēji smagos gadījumos rūpīgi jāapsver intervāla starp devām pagarināšana.
- Clocinol nav ieteicams smagas elpošanas mazspējas gadījumā.
- Tramadols nav piemērots kā aizstājterapija pacientiem ar opioīdu atkarību. Lai gan tramadols ir opioīdu agonists, tas nevar nomākt morfīna abstinences simptomus.

- Ar tramadolu ārstētiem pacientiem, kuriem ir nosliece uz krampju rašanos vai kuri lieto citas krampju sliekšni pazeminošas zāles (īpaši selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus, tricikliskos antidepresantus, antipsihotiskos līdzekļus, centrālās darbības pretsāpju līdzekļus vai vietējās anestēzijas līdzekļus), ir ziņots par krampjiem. Epilepsijas pacientus, kuru stāvokli kontrolē ārstēšana, vai pacienti, kuriem ir nosliece uz krampju rašanos, ārstēt ar Clocinol drīkst tikai absolūtas nepieciešamības gadījumos. Pacientiem, kuri saņēmuši tramadolu ieteicamo devu robežās, ir ziņots par krampjiem. Risks var paaugstināties, ja kad tramadola devas pārsniedz ieteicamo devu augšējo robežu.
- Vienlaicīga opioīdu agonistu un antagonistu (nalbufīna, buprenorfīna, pentazocīna) lietošana 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 glutaciona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri saņem tramadolu kombinācijā ar citiem serotonērgiskiem 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 serotonērgiskiem 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. Serotonērgisko zāļu lietošanas pārtraukšana parasti izraisa strauju stāvokļa uzlabošanos.

Piesardzība lietošanā

Clocinol un sedatīvo līdzekļu, piemēram, benzodiazepīnu vai tiem līdzīgu zāļu, vienlaicīga lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šāda riska dēļ minētos sedatīvos līdzekļus atļauts vienlaikus parakstīt tikai tādiem pacientiem, kuriem nepastāv alternatīvas terapijas iespējas. Ja pieņemts lēmums Clocinol parakstīt kopā ar sedatīvajiem līdzekļiem, jālieto minimālā efektīvā deva, un ārstēšanai jābūt pēc iespējas īslaicīgākai.

Pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmēm un simptomiem. Tādēļ stingri ieteicams pacientus un viņu aprūpētājus informēt par nepieciešamību pamanīt šādus simptomus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioīdi 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.

Var attīstīties tolerance, kā arī fiziska un psihiska atkarība, īpaši pēc ilgstošas lietošanas. Regulāri jāpārskata pretsāpju terapijas klīniskā nepieciešamība (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar opioīdu

atkarību un narkotiku lietošanas vai atkarības anamnēzi ārstēšanai jābūt tikai īslaicīgai un ārsta uzraudzībā.

Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar tramadolu, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lai novērstu abstinences simptomus.

Clocinol piesardzīgi jālieto pacientiem:

- ar galvaskausa traumām;
- ar noslieci uz krampjiem;
- ar žultsceļu darbības traucējumiem;
- šoka stāvoklī;
- ar nezināmu iemeslu izraisītiem apziņas traucējumiem;
- ar patoloģijām, kas ietekmē elpošanas centru vai elpošanas funkciju;
- ar paaugstinātu intrakraniālo spiedienu.

Dažiem pacientiem paracetamola pārdozēšana var izraisīt hepatotoksicitāti.

Lietojot terapeitiskas devas, tramadols var izraisīt abstinences simptomus. Retos gadījumos ziņots par atkarību un ļaunprātīgu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pat lietojot terapeitiskās devās un īslaicīgi, var rasties abstinence, kas līdzīga tai, ko novēro opiātu abstinences gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). No abstinences simptomiem var izvairīties, pakāpeniski samazinot zāļu devu pirms to pilnīgas pārtraukšanas, īpaši pēc ilgstoša lietošanas perioda.

Vienā pētījumā ir ziņots, ka tramadola lietošana ar enflurānu un slāpekļa oksīdu vispārējas anestēzijas laikā veicina pamošanos operācijas laikā. Kamēr nav pieejama sīkāka informācija, ir jāizvairās no tramadola lietošanas virspusējo narkozes stadiju laikā.

CYP2D6 metabolisms

Tramadolu metabolizē aknu enzīms CYP2D6. Ja pacientam šā enzīma daudzums ir nepietiekams vai tā nav vispār, nevar panākt pietiekamu atsāpinošo iedarbību. Aplēses liecina, ka līdz pat 7% baltās rases pārstāvju var būt šā enzīma deficīts. Taču, ja pacientam ir īpaši ātra vielmaiņa, pastāv opioīdu toksicitātes blakusparādību risks pat parasti parakstītās devās.

Vispārējie opioīdu toksicitātes simptomi ir apjukums, miegainība, sekla elpošana, šauras acu zīlītes, slikta dūša, vemšana, aizcietējums un ēstgribas zudums. Smagos gadījumos iespējami asinsrites un elpošanas nomākuma simptomi, kas var būt bīstami dzīvībai un ļoti retos gadījumos arī letāli. Šeit ir sniegtas aplēses par cilvēku ar īpaši ātru vielmaiņu izplatību dažādās populācijās.

Populācija	Sastopamība (%)
Afrikāņi/etiopieši	29 %
Afroamerikāņi	3,4–6,5 %
Aziāti	1,2–2 %
Eiropieši	3,6–6,5 %
Grieķi	6,0 %
Ungāri	1,9 %
Ziemeļeiropieši	1–2 %

Lietošana bērniem pēc operācijas

Zinātniskajās publikācijās ir ziņots, ka tramadola lietošana bērniem pēc mandeļu izgriešanas un/vai ar obstruktīvu miega apnoju saistītas adenoīdu izgriešanas operācijas ir izraisījusi retas, taču dzīvību apdraudošas blakusparādības. Ja bērniem lieto tramadolu pēcoperācijas sāpju mazināšanai, ir jāievēro ļoti liela piesardzība, kā arī cieši jāuzrauga opioīdu toksicitātes simptomi, tostarp elpošanas nomākums.

Bērni ar pavājinātu elpošanas funkciju

Tramadolu nav ieteicams lietot bērniem, kuru elpošanas funkcija var būt pavājināta, tostarp bērniem ar neiromuskulāriem traucējumiem, smagām sirds vai elpošanas slimībām, augšējo elpceļu vai plaušu

infekcijām, politraumu vai bērniem, kuriem tiek veiktas lielas ķirurģiskas procedūras. Šie faktori var saasināt opioīdu toksicitātes simptomus.

Nātrijs

Clocinol satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, būtībā tas ir “nātriju nesaturošs”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana ar:

– *neselektīviem MAO inhibitoriem*

Serotonīnērģiskā sindroma risks: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma;

– *selektīviem MAO-A inhibitoriem*

Ekstrapolācija no neselektīvajiem MAO inhibitoriem: serotonīnērģiskā sindroma risks: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma;

– *selektīviem MAO-B inhibitoriem*

Centrāla uzbudinājuma simptomi, kas izraisa serotonīnērģisko sindromu: caureja, tahikardija, hiperhidroze, trīce, apjukums un pat koma.

Ja nesen ir lietoti MAO inhibitori, pirms ārstēšanas ar tramadolu nepieciešams divu nedēļu starplaiks.

Nav ieteicama vienlaicīga lietošana ar:

– *alkoholu*

Alkohols pastiprina opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu sedatīvo iedarbību un var izraisīt elpošanas traucējumus.

Ietekme uz modrību var padarīt bīstamu transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu. Jāizvairās no alkoholisko dzērienu un etilspirtu saturošu zāļu lietošanas;

– *karbamazepīnu un citiem enzīmu induktoriem*

Samazinātās tramadola koncentrācijas plazmā dēļ pastāv samazinātas efektivitātes un īsākas iedarbības risks;

– *Opioīdu agonistiem/antagonistiem (buprenorfīns, nalbufīns, pentazocīns)*

Konkurējoša bloķējoša ietekme uz receptoriem samazina pretsāpju iedarbību, turklāt pastāv abstinences sindroma rašanās risks.

Vienlaicīga lietošana, kuras laikā jāievēro piesardzība

- Tramadola un serotonērģisku zāļu, piemēram, selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes 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 (arī pretklepus līdzekļi un aizstājterapija), benzodiazepīni un barbiturāti.
Paaugstināts elpošanas nomākuma risks, kas pārdozēšanas gadījumā var būt letāls.
- Citi centrālo nervu sistēmu nomācošie līdzekļi, piemēram, opioīdu atvasinājumi (arī pretklepus līdzekļi un aizstājterapija), barbiturāti, benzodiazepīni, citi anksiolītiskie līdzekļi, miega līdzekļi, sedatīvie antidepresanti, sedatīvie prehistamīna līdzekļi, neiroleptiskie līdzekļi, centrālās darbības antihipertensīvas zāles, talidomīds un baklofēns. Šīs aktīvās vielas var

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

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 Clocinol devas un vienlaicīgas terapijas ilgums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Tā kā dažiem pacientiem ir ziņots par palielinātu INR (*International Normalised ratio* – Starptautiskais standartizētais koeficients) kopā ar spēcīgu asiņošanu un ekhimozēm, lietojot vienlaicīgi ar kumarīnu, ir jāievēro piesardzība, un medicīnisku indikāciju gadījumos, vienlaicīgi lietojot Clocinol un kumarīna atvasinājumus (piemēram, varfarīnu), regulāri jākontrolē protrombīna laiks.
- Citas vielas, par kurām zināms, ka tās inhibē CYP3A4, piemēram, ketokonazols un eritromicīns, var inhibēt tramadola metabolismu (N-demetilēšanos), un, iespējams, arī O-demetilētā metabolīta metabolismu. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pētīta.
- Tramadols var izraisīt krampjus un pastiprināt selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoru (SNAI), triciklisko antidepresantu, antipsihotisko līdzekļu un citu krampju sliekšni pazeminošo zāļu (piemēram, bupropiona, mirtazapīna vai tetrahidrokanabinola) krampjus izraisošo iedarbību.
- Metoklopramīds vai domperidons var paātrināt paracetamola uzsūkšanos, bet kolestiramīns to var palēnināt.
- Atsevišķos pētījumos pretvemšanas līdzekļa 5-HT₃ receptoru antagonista ondansetrona lietošana pirms vai pēc operācijas pacientiem, kuriem ir pēcoperācijas sāpes, palielināja nepieciešamību 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).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Tā kā Clocinol ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadolu, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Dati par paracetamolu

Epidemioloģiskajos pētījumos, lietojot paracetamolu ieteicamās devās grūtniecības laikā, kaitīga cilvēkam ietekme nav konstatēta.

Dati par tramadolu

Tramadolu grūtniecības laikā lietot nedrīkst, jo nav pieejams pietiekams pierādījumu apjoms, lai novērtētu paracetamola lietošanas drošumu grūtniecēm. Pirms dzemdībām vai to laikā lietots tramadols neietekmē dzemdes kontrakciju spēju. Jaundzimušajam tas var izraisīt elpošanas ātruma izmaiņas, kas parasti nav klīniski nozīmīgas. Ilgstoša lietošana grūtniecības laikā pieraduma dēļ var izraisīt abstinences simptomus jaundzimušajam pēc dzemdībām.

Barošana ar krūti

Tā kā Clocinol ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija, kas satur tramadolu, bērna barošanas ar krūti laikā to nedrīkst lietot.

Dati par paracetamolu

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet ne klīniski nozīmīgā daudzumā. Pieejamie publicētie dati neliecina par kontrindikācijām bērna barošanai ar krūti sievietēm, kuras lieto tikai paracetamolu saturošas zāles ar vienu aktīvo vielu.

Dati par tramadolu

Aptuveni 0,1 % no mātes uzņemtās tramadola devas izdalās krūts pienā. Ja laikā uzreiz pēc dzemdībām māte dienā iekšķīgi lieto tramadola devu līdz 400mg, ar krūti barots zīdāinis uzņem vidēji 3% no mātes lietotās ķermeņa masai pielāgotās zāļu devas. Šī iemesla dēļ tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas laikā vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc, kamēr lieto tramadolu. Bērna barošana ar krūti pēc vienreizējas tramadola devas parasti nav jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pēcregistrācijas periodā veikto novērojumu rezultāti neļauj izdarīt secinājumus par tramadola ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neļauj izdarīt secinājumus par tramadola ietekmi uz fertilitāti. Fertilitātes pētījumi ar tramadola un paracetamola kombināciju nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Clocinol būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Clocinol var izraisīt miegainību vai reiboni, ko var pastiprināt alkohols vai citas vielas, kas nomāc CNS. Ja pacientam ir minētās parādības, vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nedrīkst.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Paracetamola un tramadola kombinācijas klīnisko pētījumu laikā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, reibonis un miegainība, ko novēroja vairāk nekā 10 % pacientu.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi						hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi		apjukums, garastāvokļa izmaiņas, trauksme, nervozitāte, eiforija, miega traucējumi	depresija, halucinācijas, murgi, amnēzija	atkarība no zālēm	ļauņprātīga lietošana (novērota pēcregistrācijas periodā)	
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, miegainība	galvassāpes, trīce	patvaļīgas muskuļu kontrakcijas, parestēzijas	ataksija, krampji, sinkopes		
Acu bojājumi				neskaidra redze		
Ausu un labirinta bojājumi			troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi			sirdsklauves, tahikardija, aritmija			

Asinsvadu sistēmas traucējumi			hipertensija, karstuma viļņi			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			aizdusa			žagas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	vemšana, aizcietējums, mutes sausums, caureja, sāpes vēderā, gremošanas traucējumi, meteorisms	disfāģija, melēna			
Izmeklējumi			paaugstināts aknu transamināžu līmenis			
Ādas un zemādas audu bojājumi		hiperhidroze, nieze	ādas reakcijas (piemēram, izsitumi un nātrene)			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			albuminūrija, urinēšanas traucējumi (dizūrija un urīna aizture)			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			drebuļi, sāpes krūškurvī			

Lai gan turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības, par kurām zināms, ka tās saistītas ar tramadola vai paracetamola lietošanu, klīniskajos pētījumos nav novērotas, tās izslēgt nevar.

Tramadols

- Ortostatiska hipotensija, bradikardija, kolapss.
- Tramadola pēcreģistrācijas perioda novērojumu laikā retos gadījumos novērotas varfarīna iedarbības izmaiņas, tai skaitā arī protrombīna laika pagarināšanās.
- Reti: alerģiskas reakcijas ar elpošanas sistēmas simptomiem (piemēram, aizdusa, bronhu spazmas, sēkšana, angioneirotiska tūska) un anafilakse.
- Reti: ēstgribas izmaiņas, motorisks vājums un elpošanas nomākums.
- Pēc tramadola lietošanas var rasties psihiski traucējumi, kuru intensitāte un veids dažādiem cilvēkiem atšķiras atkarībā no personīgajām īpašībām un ārstēšanas ilguma. Šie traucējumi ietver garastāvokļa izmaiņas (parasti pacilātība, dažreiz disforija), aktivitātes izmaiņas (parasti nomākums, dažkārt pastiprināta) un kognitīvās un sajūtu spējas izmaiņas (piemēram, uzvedība, pieņemot lēmumus un uztveres traucējumi).
- Ziņots par bronhiālās astmas paasināšanos, lai gan cēloņsakarība nav noteikta.

- Var rasties abstinences reakciju simptomi, kas līdzīgi kā opiātu abstinences gadījumā: uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēze, trīce un kuņģa-zarnu trakta simptomi. Citi simptomi, kas ļoti retos gadījumos novēroti pēc pēkšņas tramadola lietošanas pārtraukšanas, ir panikas lēkmes, izteikta trauksme, halucinācijas, parastēzijas, troksnis ausīs un neparasti CNS simptomi.
- Nav zināmi: serotonīna sindroms.

Paracetamols

- Paracetamola izraisītas nevēlamas blakusparādības ir retas, tomēr var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā izsitumi uz ādas. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām. Ir bijuši ziņojumi par asins sastāva izmaiņām, tai skaitā trombocitopēniju un agranulocitozi, taču tās ne vienmēr bija cēloniski saistītas ar paracetamola lietošanu.
- Vairāki ziņojumi liecina, ka paracetamols var izraisīt hipoprotrombinēmiju, jo to lieto vienlaicīgi ar varfarīnam līdzīgām vielām. Citos pētījumos protrombīna laiks nemainījās.

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Clocinol ir fiksēta aktīvo vielu kombinācija. Pārdozēšanas gadījumā simptomi var ietvert tramadola, paracetamola vai abu šo aktīvo vielu toksicitātes izraisītas pazīmes un simptomus.

Tramadola pārdozēšanas simptomi

Principā tramadola pārdozēšanas gadījumā sagaidāmi simptomi, kas līdzīgi tiem, ko novēro pēc centrālās darbības pretsāpju līdzekļu (opioīdu) pārdozēšanas, īpaši mioze, vemšana, kardiovaskulārs kolapss, apziņas traucējumi līdz pat komai, krampji un elpošanas nomākums līdz pat elpošanas apstāšanās.

Ziņots arī par serotonīna sindromu.

Paracetamola pārdozēšanas simptomi

Pārdozēšana ir īpaši bīstama maziem bērniem. Pirmajās 24 stundās paracetamola pārdozēšanas simptomi ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājums var parādīties 12 – 48 stundas pēc zāļu lietošanas. Var rasties glikozes metabolisma novirzes un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanās gadījumā aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, komai un nāvei. Pat tad, ja nav smaga aknu bojājuma, var attīstīties akūta nieru mazspēja ar akūtu tubulāru nekrozi. Ziņots par sirds aritmiju un pankreatītu.

Aknu bojājums ir iespējams pieaugušajiem, kuri lietojuši 7,5 - 10 g vai vairāk paracetamola. Pastāv uzskats, ka pārāk liels toksiskā metabolīta daudzums neatgriezeniski saistās ar aknu audiem (lietojot parastās paracetamola devas, pietiekamu detoksikāciju nodrošina glutations).

Neatliekamā terapija

- Nekavējoties ievietot specializētā nodaļā.
- Nodrošināt elpošanas un asinsrites funkcijas.
- Pirms terapijas uzsākšanas pēc iespējas ātrāk pēc pārdozēšanas jāpaņem asins paraugs, lai noteiktu paracetamola un tramadola koncentrāciju plazmā un veiktu aknu funkcionālos testus.
- Aknu funkcionālie testi jāveic tūlīt pēc pārdozēšanas un jāatkārto ik pēc 24 stundām. Parasti novēro aknu enzīmu (AsAT, AlAT) koncentrācijas paaugstināšanos, kas normalizējas pēc vienas vai divām nedēļām.
- Iztukšot kuņģi, izraisot pacientam vemšanu (ja viņš ir pie samaņas) ar glotādas kairinājumu vai skalojot kuņģi.

- Jāsāk uzturoši pasākumi, piemēram, elpceļu caurlaidības un kardiovaskulārās funkcijas uzturēšana. Elpošanas nomākuma novēršanai jālieto naloksons. Krampjus iespējams kontrolēt ar diazepāmu.
- Tramadols minimāli tiek izvadīts no seruma ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju. Tādēļ akūtas Clocinol izraisītas intoksikācijas ārstēšana tikai ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju nav piemērota detoksikācijai.

Neatliekama terapija ir ļoti svarīga paracetamola pārdozēšanas gadījumā. Neraugoties uz nozīmīgu agrīno simptomu neesamību, pacienti steidzami jānosūta uz slimnīcu neatliekamas medicīniskas palīdzības saņemšanai. Visiem pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri iepriekšējo 4 stundu laikā lietojuši aptuveni 7,5 g paracetamola vai vairāk, kā arī visiem bērniem, kuri iepriekšējo 4 stundu laikā lietojuši > 150 mg/kg paracetamola, jāskalo kuņģis. Lai varētu novērtēt aknu bojājumu attīstības risku, ne vēlāk kā 4 stundas pēc pārdozēšanas asinīs jānosaka paracetamola koncentrācija (ar paracetamola pārdozēšanas nomogrammas palīdzību). Var būt nepieciešama perorāla metionīna lietošana vai intravenoza N-acetilcisteīna (NAC) ievadīšana, kas var būt lietderīga vismaz 48 stundas pēc pārdozēšanas. Vislielāko ieguvumu intravenoza NAC ievadīšana nodrošina tad, ja tā sākas 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas. Tomēr NAC jāievada arī tad, ja pēc pārdozēšanas pagājušas vairāk par 8 stundām, un jāturpina visu terapijas kursu. Ārstēšana ar NAC jāsāk nekavējoties pēc tam, kad parādījušās aizdomas par masīvu pārdozēšanu. Jābūt pieejamiem vispārējiem uzturošas terapijas pasākumiem.

Neatkarīgi no ziņotā lietotā paracetamola daudzuma, pēc iespējas drīzāk perorāli vai intravenozi jāievada paracetamola antidots NAC, ja iespējams - 8 stundu laikā pēc pārdozēšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: opioīdi kombinācijā ar neopioīdu pretsāpju līdzekļiem, tramadols un paracetamols, ATK kods: N02AJ13

Pretsāpju līdzekļi

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 veicina tā pretsāpju iedarbību, ir noradrenālīna atpakaļuzsūkšanās inhibīcija neironos un serotonīna atbrīvošanās pastiprināšana. Tramadolam ir pretklepus iedarbība. Pretēji morfīnam tramadola devas plašās pretsāpju iedarbības robežās neizraisa elpošanas nomākumu. Tas neietekmē arī kuņģa – zarnu trakta motilitāti. Iedarbība uz sirds – asinsvadu sistēmu parasti ir neliela. Tiek uzskatīts, ka tramadola darbības stiprums ir 1/10 – 1/6 no morfīna darbības stipruma.

Darbības mehānisms

Precīzs paracetamola pretsāpju darbības mehānisms nav zināms, un tas var ietvert centrālu un perifēru iedarbību.

Saskaņā PVO pretsāpju līdzekļu klasifikāciju Clocinol ir II pakāpes pretsāpju līdzeklis, un ārstam tas atbilstoši jālieto.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Pēc vienreizējas Clocinol devas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc attiecīgi 1,8 [(+)- tramadols/(-)-tramadols] un 0,9 stundām (paracetamols). Vidējais [(+)-

tramadola/(-)-tramadola] un paracetamola eliminācijas pusperiods jeb $t_{1/2}$ ir attiecīgi 5,1/4,7 un 2,5 stundas.

Farmakokinētikas pētījumos pēc vienreizējām un atkārtotām iekšķīgi lietotām Clocinol devām veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski nozīmīgas abu aktīvo sastāvdaļu kinētikas rādītāju izmaiņas, salīdzinot ar rādītājiem pēc atsevišķu aktīvo sastāvdaļu lietošanas.

Uzsūkšanās

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

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

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

Izkliede

Tramadolum ir augsta afinitāte pret audiem ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Tā saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 20 %.

Paracetamols plaši izkļiedējas lielākajā daļā organisma audu, izņemot taukaudus. Tā šķīstamais izkļiedes tilpums ir aptuveni 0,9 l/kg. Relatīvi neliela paracetamola daļa (~ 20 %) saistās ar plazmas proteīniem.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas tramadols plaši metabolizējas. Aptuveni 30 % devas izdalās urīnā neizmainītā veidā, bet 60 % devas izdalās metabolītu veidā.

Tramadols metabolizējas O-demetilēšanās veidā (ko katalizē enzīms CYP2D6) par M1 metabolītu un N-demetilēšanās veidā (ko katalizē CYP3A) par M2 metabolītu. M1 turpmāk metabolizējas N-demetilēšanās veidā un tiek saistīts ar glikuronskābi. Viena vai abu tramadola biotransformācijā iesaistīto izoenzīmu – CYP3A4 un CYP2D6 - inhibēšana var ietekmēt tramadola vai tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. M1 eliminācijas pusperiods no plazmas 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 daudzkārtējas lietošanas tas mainīs klīnisko ietekmi.

Paracetamols metabolizējas galvenokārt aknās ar divu galveno ceļu starpniecību - glikuronizācija un sulfatācija. Šis pēdējais ceļš var ātri piesātināties, lietojot devas, kas lielākas par terapeitiskajām. Nelielu daļu (mazāk par 4 %) citohroms P450 metabolizē par aktīvu starpproduktu (N-acetilbenzohinonimīnu), ko parastajos lietošanas apstākļos ātri detoksicē reducētais glutatons un kas pēc konjugācijas ar cisteīnu un merkaptourīnskābi kopā ar urīnu tiek ātri izvadīts no organisma. Tomēr smagas pārdozēšanas gadījumā šī metabolīta daudzums palielinās.

Eliminācija

Tramadols un tā metabolīti galvenokārt eliminējas caur nierēm. Pieaugušajiem paracetamola eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 - 3 stundas. Tas ir īsāks bērniem un nedaudz garāks - jaundzimušajiem un pacientiem ar cirozi. Paracetamols galvenokārt eliminējas, veidojoties no devas atkarīgiem glikuronskābes un sulfonskābes atvasinājumiem. Neizmainītā veidā ar urīnu tiek izvadīti mazāk par 9 % paracetamola. Nieru mazspējas gadījumā abu vielu eliminācijas pusperiods ir ilgāks.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fiksētās kombinācijas (tramadols un paracetamols) preklīniskie pētījumi, lai noteiktu kancerogēno vai mutagēno ietekmi, vai ietekmi uz fertilitāti, nav veikti.

Žurku pēcnācējiem, kuru mātes perorāli saņēma tramadola/paracetamola kombināciju, nenovēroja teratogēnu ietekmi, ko varētu saistīt ar zāļu lietošanu.

Tramadola/paracetamola kombinācijai pierādīta embriotoksiska un fetotoksiska ietekme žurkām, lietojot mātītēm toksiskas devas (50/434 mg/kg tramadola/paracetamola), t.i., 8,3 reizes lielākas par maksimālo terapeitisko devu cilvēkam. Lietojot šo devu, teratogēna ietekme netika novērota. 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 tramadola lietošanas izraisītu genotoksicitātes risku cilvēkam.

Kancerogenitātes testu rezultāti neliecina par iespējamu tramadola lietošanas izraisītu risku cilvēkam.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot tramadolu ļoti lielās devās, noteikta ietekme uz augļa orgānu attīstību, kaulu veidošanos un jaundzimušo mirstību, kas saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti. Ietekmes uz fertilitāti, reproduktīvajām spējām un pēcnācēju attīstību nebija. Tramadols šķērso placentu. Ietekmi uz fertilitāti pēc perorālas tramadola devas lietošanas līdz 50 mg/kg žurku tēviņiem un 75 mg/kg žurku mātītēm nenovēroja.

Plašos pētījumos nav atklāti pierādījumi par nozīmīgu paracetamola radītu genotoksicitātes risku pēc terapeitisku (t.i., netoksisku) devu lietošanas.

Ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un pelēm, lietojot nehepatotoksiskas paracetamola devas, netika pierādīta nozīmīga kancerogēna ietekme.

Pētījumos ar dzīvniekiem un līdz šim iegūtā plašā lietošanas pieredze cilvēkam neliecina par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kodols

Preželatinizēta kukurūzas ciete

Mikrokristāliskā celuloze

„A” tipa nātrija cietes glikolāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols 400

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10, 20, 30, 60 vai 90 tabletes Al/PVH blisteros kartona kārbīnā.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

10-0252

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 21.05.2010.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 31.03.2015.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

6/2022