

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ZARACET

37,5 mg/325 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg tramadoliumchloridu a 325 mg paracetamolu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Bledožlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ZARACET je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie ZARACETU má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadoliumchloridu a paracetamolu (pozri časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí a deti od 12 rokov*

Dávka sa má nastaviť individuálne podľa intenzity bolesti a odozvy u pacienta.

Úvodná odporúčaná dávka sú 2 filmom obalené tablety ZARACETU (to zodpovedá 75 mg tramadoliumchloridu a 650 mg paracetamolu). Ďalšie dávky možno podať podľa potreby, neprekračujúc 8 filmom obalených tabliet za deň (to zodpovedá 300 mg tramadoliumchloridu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín.

ZARACET sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je presne nevyhnutné (pozri časť 4.4).

Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba, je potrebné starostlivé, pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je pokračovanie liečby nevyhnutné.

*Pediatrická populácia*

U detí do 12 rokov sa účinné a bezpečné použitie kombinácie tramadolu a paracetamolu nestanovilo. Liečba tejto populácie sa preto neodporúča.

#### *Použitie u starších ľudí*

Môžu sa použiť zvyčajné dávky, hoci sa má vziať na vedomie, že u dobrovoľníkov starších ako 75 rokov bol po perorálnom podaní predĺžený eliminačný polčas tramadoliumchloridu o 17 %. U pacientov starších ako 75 rokov sa kvôli prítomnosti tramadoliumchloridu odporúča, aby minimálny interval medzi dávkami nebol kratší ako 8 hodín.

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

Použitie ZARACETU sa kvôli prítomnosti tramadoliumchloridu neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min). V prípade stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 10 a 30 ml/min) sa majú dávkovacie intervaly zvýšiť na 12-hodinové. Keďže pri hemodialýze alebo hemofiltrácii sa tramadoliumchlorid len veľmi pomaly odstraňuje, postdialyzačné podávanie na udržiavanie analgézie sa zvyčajne nevyžaduje.

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

Kombinácia tramadoliumchloridu a paracetamolu sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). V stredne ťažkých prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu (pozri časť 4.4).

### Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Filmom obalené tablety sa musia prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa drviť alebo žuvať.

### **4.3 Kontraindikácie**

Fixná kombinácia tramadoliumchloridu a paracetamolu je kontraindikovaná v nasledovných prípadoch:

- precitlivenosť na tramadoliumchlorid, paracetamol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- pacienti, ktorí súčasne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- ťažká porucha funkcie pečene,
- liečbou nekontrolovaná epilepsia (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### UPOZORNENIA

- U dospelých a detí od 12 rokov sa nesmie prekročiť maximálna denná dávka 8 filmom obalených tabliet ZARACETU. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má oznámiť, že bez pokynu lekára alebo lekárniky nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného), alebo lieky obsahujúce tramadoliumchlorid.
- ZARACET sa pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.
- ZARACET sa nemá používať pri ťažkej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene sú väčšie riziká predávkovania paracetamolom. V niektorých prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.
- ZARACET sa neodporúča pri ťažkej respiračnej insuficiencii.
- Tramadoliumchlorid nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých od opioidov. Tramadoliumchlorid, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.

- Kŕče boli zaznamenané u pacientov liečených tramadoliumchloridom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo používali iné liečebné postupy, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, obzvlášť selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká. Epileptickí pacienti, kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní ku kŕčom, sa majú liečiť ZARACETOM iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadoliumchlorid v odporúčaných dávkach boli zaznamenané kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadoliumchloridu presahujú odporúčaný horný limit dávky.
- Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufín, buprenorfin, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

#### **Poruchy dýchania počas spánku**

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

#### **Adrenálna insuficiencia**

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

#### Riziko spojené s užívaním sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné používanie ZARACETU a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnému útlmu, kóme a úmrtiu. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodnete o predpísaní ZARACETU súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať, z hľadiska prejavov a príznakov a symptómy respiračného útlmu a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostať primeraný analgetický účinok.

Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácie	Prevalencia (%)
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2% až 2%
Kaukazská	3,6% až 6,5 %
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

#### Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

#### Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

### OPATRENIA PRI POUŽÍVANÍ

Fixná kombinácia tramadoliumchloridu a paracetamolu sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov:

- závislých od opioidných alkaloidov
- s úrazom hlavy
- náchylných ku kŕčovým konvulzívnym poruchám
- s poruchami žlčových ciest
- v šokovom stave
- v alterovanom stave vedomia z neznámych príčin,
- s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu
- so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Tramadoliumchlorid v terapeutických dávkach má potenciál spôsobiť príznaky z vysadenia lieku. Symptómom z vysadenia lieku sa možno vyhnúť znížením dávok počas vysadzovania lieku, najmä po dlhodobej liečbe.

Tolerancia, psychická a fyzická závislosť sa môžu vyvinúť hlavne pri dlhodobom užívaní. Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne s cieľom vyhnúť sa abstinenčným príznakom.

Môžu sa vyskytnúť príznaky z vynechania, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vynechania opiátov (pozri časť 4.8).

V jednej štúdií sa pri použití tramadoliumchloridu počas celkovej anestézie s enfluranom a oxidom dusným zaznamenalo vystupňovanie intra-operačného návratu k vedomiu. Až kým nebudú dostupné ďalšie informácie, je treba sa použitiu tramadoliumchloridu počas plánovanej ľahkej anestézie vyhnúť.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Súbežné použitie je kontraindikované s nasledujúcimi liekmi

- Neselektívne inhibítory MAO

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

- A-selektívne inhibítory MAO

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

- B-selektívne inhibítory MAO

Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

V prípade súčasnej liečby inhibítormi MAO musí sa urobiť pred liečbou tramadoliumchloridom dvojtýždňový odklad.

### Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

- Alkohol

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

Účinok na bdelosť môže urobiť nebezpečným vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

Vyhnúť sa užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- Karbamazepín a iné indukory enzýmov

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadoliumchloridu.

### Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

- Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínových liečiv, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (norepinefrínu) (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

- Iné opioidové deriváty (vrátane **antitusických liekov** a substitučných režimov), benzodiazepíny a barbituráty.

V prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné používanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračného útlmu, kómy a úmrtia z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

- Iné centrálné tlmivé lieky, ako sú deriváty opioidov (vrátane **antitusických liekov** a substitučných režimov), barbituráty, benzodiazepíny, iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén.

Tieto liečivá môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže vedenie motorových vozidiel a obsluhu strojov urobiť nebezpečným.

- Keď sa podáva kombinácia tramadoliumchloridu a paracetamolu súbežne so zložkami podobnými warfarínu, musí sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času, kvôli hláseniam o zvýšenom INR.
- Iné lieky, ktoré inhibujú CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadoliumchloridu (N-demetyláciu), prípadne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov. Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.

**Lieky redukujúce prah pre vznik krčv, ako sú bupropión, antidepresíva – inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva a neuroleptiká. Súbežné používanie tramadoliumchloridu s týmito liekmi môže zvýšiť riziko krčv.**

- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadoliumchloridu u pacientov s pooperačnými bolesťami.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Keďže ZARACET je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadoliumchlorid, nemá sa používať v gravidite.

##### *Údaje týkajúce sa paracetamolu*

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol je možné používať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej novej doby a v najnižšej novej frekvencii dávkovania.

##### *Údaje týkajúce sa tramadoliumchloridu*

Tramadoliumchlorid sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatočný dôkaz, schopný stanoviť bezpečnosť tramadoliumchloridu u gravidných žien. Tramadoliumchlorid podávaný pred a počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky závažné. Dlhotrvajúca liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návyku.

##### Dojčenie

Keďže ZARACET je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadoliumchlorid, nemá sa užívať počas dojčenia.

##### *Údaje týkajúce sa paracetamolu*

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie u žien užívajúcich jednozložkové lieky obsahujúce len paracetamol.

##### *Údaje týkajúce sa tramadoliumchloridu*

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

##### Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinok tramadolu na fertilitu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na fertilitu. S kombináciou tramadol a paracetamol sa nevykonali žiadne štúdie fertility.

#### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadolumchlorid môže spôsobiť ospalosť alebo závraty, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom alebo inými látkami s tlmivým účinkom na CNS. V prípade objavenia sa týchto príznakov pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadolumchlorid boli nauzea, závraty a spavosť, pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Používajú sa nasledovné termíny a frekvencie

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (z dostupných údajov)

##### *Psychické poruchy*

Časté: zmätenosť, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, eufória), poruchy spánku  
Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory, amnézia  
Zriedkavé: lieková závislosť, delírium

##### *Poruchy nervového systému*

Veľmi časté: závraty, spavosť  
Časté: bolesti hlavy, chvenie  
Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, hučanie v ušiach  
Zriedkavé: ataxia, kŕče, porucha reči, synkopa  
Neznáme: sérotonínový syndróm

##### *Poruchy oka*

Zriedkavé: neostré videnie, mióza, mydriáza

##### *Poruchy srdca a srdcovej činnosti*

Menej časté: hypertenzia, palpitácie, tachykardia, arytmia

##### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

Menej časté: dyspnoe  
Neznáme: štikútka

##### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Veľmi časté: nauzea  
Časté: vracanie, obštipácia, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia  
Menej časté: dysfágia, meléna

##### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

Menej časté: zvýšenie pečeňových transamináz

##### *Poruchy kože a podkožného tkaniva*

Časté: potenie, svrbenie  
Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážky, žihľavka)

##### *Poruchy obličiek a močových ciest*

Menej časté: albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a retencia moču)

### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Menej časté: triaška, návaly tepla, bolesť hrudníka

### Post-marketingové sledovanie

Veľmi zriedkavé: zneužitie

Hoci sa počas klinických štúdií nepozorovali nasledovné nežiaduce účinky, ktoré súvisia s podávaním tramadoliumchloridu alebo paracetamolu, nedá sa ich výskyt vylúčiť:

### Tramadolumchlorid

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps (**tramadol**).
- Postmarketingové sledovanie tramadoliumchloridu odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady: alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, dýchavičnosť, angioneurotický edém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady: zmeny chuti, motorická slabosť, útlm dýchania.
- Po podaní tramadoliumchloridu sa môžu vyskytnúť psychické vedľajšie účinky, ktorých charakter a intenzita sa individuálne menia (v závislosti od osobnosti a dĺžky liečby). Tieto účinky zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne povznesená nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny v kognitívnej a senzorickej kapacite (napr. poruchy vnímania osobnosti).
- Zaznamenalo sa zhoršenie astmy, i keď sa **príčinný** vzťah nepotvrdil.
- Môžu sa vyskytnúť nasledovné príznaky reakcií z vynechania, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vynechania opiátov: motorický nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli aj nasledovné iné symptómy, keď sa tramadol náhle prestal užívať: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a neobvyklé CNS symptómy.
- Hypoglykémia.

### Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa poruchy krvotvorby, vrátane trombocytopenie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahujú k paracetamolu.
- Niekoľké hlásenia naznačujú, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Hlásené boli veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.\***

## **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania fixnou kombináciou tramadoliumchloridu a paracetamolu, príznaky môžu zahŕňať prejavy a príznaky toxicity tramadoliumchloridu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

### Príznaky

#### *Príznaky predávkovania tramadoliumchloridom*

Pri intoxikácii tramadoliumchloridom sa v zásade očakávajú podobné príznaky, ako u iných centrálnych pôsobiacich analgetík (opioidov). Tieto účinky konkrétne zahŕňajú miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dychu.



### *Príznaky predávkovania paracetamolom*

Predávkovanie sa **zvlášť** týka malých detí.

Symptómy predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách sú bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže objaviť 12 až 48 hodín po užití. Môžu sa vyskytnúť abnormality glukózového metabolizmu a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave sa môže poškodenie pečene vyvinúť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrozou sa môže rozvinúť dokonca za neprítomnosti závažného poškodenia pečene.

Hlásili sa srdcové arytmie a pankreatitída.

Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 7,5-10 g alebo viac paracetamolu. Stanovilo sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne primerane detoxikované glutatiómom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečenné tkanivo.

### Liečba

- Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.
- Podpora dýchacích a obehových funkcií.
- Pred začatím liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadoliumchloridu a vykonanie pečenných testov.
- Pečenné testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizujú.
- Vyprázdniť žalúdok prinútením pacienta k vracaniu (ak je pacient pri vedomí) podráždením alebo výplachom žalúdka.
- Musia sa začať podporné opatrenia, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií; na odvrátenie dychového útlmu sa musí použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.
- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Liečba akútnej intoxikácie fixnou kombináciou tramadoliumchloridu a paracetamolu len hemodialýzou alebo hemofiltráciou preto nie je vhodná na detoxikáciu.

Pri predávkovaní paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba.

Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrenie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a každý dospelý alebo dieťa staršie ako 12 rokov, ktorý užil okolo 7,5 g alebo viac paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, alebo každé dieťa, ktoré užilo  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, musí podstúpiť výplach žalúdka. Koncentrácie paracetamolu v krvi sa musia merať neskôr ako 4 hodiny po predávkovaní, aby bolo možné určiť riziko rozvoja poškodenia pečene (pomocou normogramu predávkovania paracetamolom). Najneskôr do 48 hodín po predávkovaní sa môže vyžadovať podávanie perorálneho metionínu alebo intravenózneho N-acetylcysteínu (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok. Podávanie intravenózneho NAC je najpriaznivejšie, keď sa začne počas 8 hodín od užitia nadmernej dávky. NAC sa má podať aj vtedy, keď je čas podania väčší ako 8 hodín po podaní nadmernej dávky a má pokračovať celý terapeutický postup. Liečba NAC musí začať ihneď, keď je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na hlásené množstvo užitého paracetamolu sa musí podať tak rýchlo, ako je to možné, perorálne alebo intravenózne antidotum paracetamolu, NAC. Ak je to možné, počas nasledujúcich 8 hodín po predávkovaní.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami ATC kód: N02AJ13

Tramadolumchlorid je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadolumchlorid je čistý neselektívny agonista  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidných receptorov s vyššou afinitou k  $\mu$  receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalínu a zlepšenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadolumchlorid má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadoliumchloridu nemá na rozdiel od morfinu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je vo všeobecnosti slabý. Sila tramadoliumchloridu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinu morfinu.

Presný mechanizmus analgetických vlastností paracetamolu je neznámy a môže zahŕňať centrálnu a periférnu účinky.

Fixná kombinácia tramadoliumchloridu a paracetamolu je vo WHO rebríčku bolesti ako analgetikum II. stupňa a lekár ho musí podľa toho využívať. Môže sa použiť, až keď bežné analgetiká sú nedostatočné.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadolumchlorid sa podáva v racemickej forme a [-] a [+] formy tramadoliumchloridu a jeho metabolit M1 sa zistili v krvi. Hoci sa tramadoliumchlorid po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas dlhší) ako u paracetamolu.

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety tramadoliumchloridu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) sa dosiahol vrchol plazmatických koncentrácií v tomto poradí 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadoliumchlorid/(-) tramadoliumchlorid] po 1,8 h a 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) po 0,9 h. Priemerné eliminačné polčasy sú  $t_{1/2}$  5,1/4,7 h [(+) tramadoliumchlorid/(-) tramadoliumchlorid] a 2,5 h (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní fixnej kombinácie tramadoliumchloridu a paracetamolu zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov jednotlivého liečiva v porovnaní s parametrami liečiv používaných samostatne.

### Absorpcia

Racemát tramadoliumchloridu sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní 100 mg dávky je približne 75 %. Po opakovanom podaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosiahne približne 90 %.

Po perorálnom podaní fixnej kombinácie tramadoliumchloridu a paracetamolu je absorpcia paracetamolu rýchla a skoro úplná, a prebieha prevažne v tenkom čreve. Vrchol plazmatických koncentrácií paracetamolu sa dosiahne za hodinu a nie je ovplyvnený súbežným podaním tramadoliumchloridu.

Perorálne podanie fixnej kombinácie tramadoliumchloridu a paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na vrchol plazmatickej koncentrácie alebo rozsah absorpcie či tramadoliumchloridu alebo paracetamolu, takže tento liek sa môže podávať nezávisle od príjmu jedla.

### Distribúcia

Tramadolumchlorid má vysokú afinitu k tkanivám ( $V_{d,\beta}=203 \pm 40$  l). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %.

Ukazuje sa, že paracetamol sa zjavne distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 0,9 l/kg. Na plazmatické proteíny sa viaže relatívne malá časť (~ 20 %) paracetamolu.

### Biotransformácia

Tramadolumchlorid sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje. Okolo 30 % dávky sa vylučuje do moču ako nezmenený liek, zatiaľ čo 60 % dávky sa vylučuje vo forme metabolitov.

Tramadolumchlorid sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na M1 metabolit a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 je ďalej metabolizovaný N-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Plazmatický eliminačný polčas M1 je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší než pôvodné liečivo. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako u tramadoliumchloridu a ich prínos ku klinickému efektu sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže mať vplyv na koncentráciu tramadolu v plazme alebo jeho aktívny metabolit.

Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni dvomi hlavnými hepatálnymi cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá cesta sa môže rýchlo saturovať vyššími ako terapeutickými dávkami. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje cez cytochróm P450 na aktívny medziprodukt (N-acetylbenzochinónimín), ktorý sa za normálnych podmienok použitia rýchlo detoxikuje redukovaným glutatiónom a po konjugácii na cysteín a kyselinu merkaptánovú sa vylučuje do moču. Pri veľkom predávkovaní sa však množstvo tohto metabolitu zvyšuje.

### Eliminácia

Tramadolumchlorid a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami. Polčas paracetamolu u dospelých je približne 2 až 3 hodiny. U detí je kratší a u novorodencov a pacientov s cirhózou je trochu dlhší. Paracetamol sa eliminuje hlavne formou od dávky závislých glukuro- a sulfo-konjugovaných derivátov. Menej ako 9 % nezmeneného paracetamolu sa vylučuje močom. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neuskutočnili sa predklinické štúdie s fixnou kombináciou (tramadoliumchlorid a paracetamol) na hodnotenie jej karcinogénnych a mutagénnych účinkov a jej účinkov na fertilitu.

V potomstve potkanov perorálne liečených kombináciou tramadoliumchlorid/paracetamol sa nepozoroval teratogénny účinok, ktorý by sa mohol prisúdiť lieku.

Kombinácia tramadoliumchlorid/paracetamol v dávke toxickej u samíc potkanov (50/434 mg/kg) sa ukázala byť embryotoxickou a fetotoxickou. Išlo o 8,3 násobok maximálnej terapeutickej dávky u ľudí. Teratogénny účinok sa pri tejto dávke nepozoroval. Embryotoxicita a fetotoxicita mali za následok zníženú hmotnosť plodu a zvýšenie nadpočetných rebier. Nižšie dávky spôsobujúce menej závažný materno-toxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg tramadoliumchlorid /paracetamol) nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenicity neodhalili potenciálne genotoxické riziko užívania tramadoliumchloridu pre ľudí.

Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko pre ľudí.

Štúdie s tramadoliumchloridom na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývoj orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s **materno-toxicitou**. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadoliumchlorid prechádza cez placentu.

Rozšírené výskumy nepreukázali žiadny dôkaz relevantného genotoxického rizika paracetamolu v terapeutických (t. j. v netoxických) dávkach.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neposkytli žiadny dôkaz relevantných tumorigénnych účinkov v ne-hepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

## **6.1 Zoznam pomocných látok**

### Jadro tablety:

prášková celulóza  
predželatínovaný škrob  
kukuričný škrob  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
magnéziumstearát

### Obal tablety:

žltá obalovacia sústava Opadry II 33G32799  
hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
monohydrát laktózy  
makrogol  
triacetín  
žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al blister.

Jeden, dva, tri, šesť alebo desať blistrov po 10 tabliet je balených v papierovej škatuľke, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 60, 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BELUPO, s.r.o.  
Cukrová 14  
811 08 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

65/0716/10-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. februára 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2021