

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zaldiar effervescens 37,5 mg/325 mg šumivé tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna šumivá tableta obsahuje 37,5 mg tramadólíum-chloridu a 325 mg paracetamolu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jedna šumivá tableta obsahuje 7,8 mmol (alebo 179,4 mg) sodíka (vo forme citrátu sodného, hydrogénuhličitanu sodného a sodnej soli sacharínu).

Jedna šumivá tableta obsahuje 0,4 mg farbiva oranžová žlt'.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Šumivá tableta

Šedobiele až svetloružové hladké okrúhle šumivé tablety s farebnými bodkami a skosenými okrajmi.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zaldiar effervescens je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie Zaldiaru effervescens má byť vyhradené pacientom, u ktorých si stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadólíum-chloridu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie Zaldiaru effervescens má byť vyhradené pacientom, u ktorých si stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadólíum-chloridu a paracetamolu.

Dávka sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgetika. Celková denná dávka 8 tabliet sa nemá presiahnuť (to zodpovedá 300 mg tramadólíum-chloridu a 2600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší než šesť hodín.

Dospelí a dospelievajúci (od 12 rokov)

Úvodná odporúčaná dávka sú dve šumivé tablety Zaldiaru effervescens (čo zodpovedá 75 mg tramadólíum-chloridu a 650 mg paracetamolu). Ďalšie dávky možno podať podľa potreby,

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

neprekračujú 8 šumivých tabliet za deň (čo zodpovedá 300 mg tramadólium-chloridu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako šesť hodín.

Zaldiar effervescens sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je presne nevyhnutné (pozri tiež časť 4.4). Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba Zaldiarom effervescens, potom sa má vykonávať starostlivé, pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je pokračovanie liečby nevyhnutné.

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 12 rokov sa účinné a bezpečné použitie Zaldiaru effervescens nestanovilo. Liečba tejto skupiny pacientov sa preto neodporúča.

Starší pacienti

U starších pacientov (do 75 rokov) bez klinicky potvrdenej hepatálnej alebo renálnej insuficiencie, zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžená eliminácia. Preto ak je to potrebné, sa má dávkovací interval predĺžiť podľa požiadaviek pacienta.

Porucha funkcie obličiek/dialýza

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa požiadaviek pacienta.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa požiadaviek pacienta (pozri časť 4.4). Vzhľadom na to, že Zaldiar effervescens obsahuje paracetamol nesmú ho užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Šumivé tablety sa majú užívať rozpustené v pohári pitnej vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1),
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- Zaldiar effervescens sa nemá podávať pacientom, ktorí súbežne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu dvoch týždňov po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- závažná porucha funkcie pečene,
- liečbou nekontrolovaná epilepsia (pozri časť 4.4).

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

- U dospelých a dospievajúcich od 12 rokov sa nesmie prekročiť maximálna denná dávka 8 filmom obalených tabliet Zaldiaru effervescens. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má oznámiť, že bez pokynu lekára nemajú prekročiť odporúčanú dávku a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného), alebo lieky obsahujúce tramadólium-chlorid.
- Zaldiar effervescens sa pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.
- Zaldiar effervescens sa nemá používať pri závažnej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým poškodením pečene vyvolaným alkoholom sú väčšie riziká predávkovania paracetamolom. Pri miernejších prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.
- Zaldiar effervescens sa neodporúča pri závažnej respiračnej insuficiencii.
- Tramadólium-chlorid nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých od opioidov. Tramadólium-chlorid, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.
- Kŕče sa zaznamenali u pacientov liečených tramadólium-chloridom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo používali iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, najmä selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká. Epileptickí pacienti kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní ku kŕčom sa majú liečiť Zaldiarom effervescens iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadólium-chlorid v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadólium-chloridu presahujú odporúčanú hornú hranicu dávky.
- Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufin, buprenorfin, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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 zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

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.

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.

Opatrenia pri používaní

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky: Súbežné používanie Zaldiaru effervescens a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívными liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať Zaldiar effervescens súbežne so sedatívными liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby by mala byť čo najkratšia.

U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

Už pri terapeutických dávkach sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť. Klinická potreba analgetickej liečby sa má pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.2). U pacientov závislých od opioidných alkaloidov a u pacientov so závislosťou od liekov alebo so závislosťou v anamnéze má byť liečba len krátkodobá a pod dohľadom lekára.

Zaldiar effervescens sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulzívnym poruchám, poruchám žľočových ciest, v šokovom stave, so zmenami stavu vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi centrum dýchania alebo funkciu dýchania alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Reakcia symptómov z vysadenia lieku, podobná tej, ktorá sa vyskytuje počas vysadenia opiátov, sa môže vyskytnúť už pri terapeutických dávkach a pri krátkodobej liečbe (pozri časť 4.8). Symptómom z vysadenia lieku sa možno vyhnúť znížením dávok počas vysadzovania lieku, najmä po dlhodobej liečbe. Zriedkavo sa hlásili prípady závislosti a abúzus (pozri časť 4.8).

V jednej štúdií sa pri použití tramadólium-chloridu počas celkovej anestézie s enfluránom a oxidom dusným zaznamenalo vystupňovanie intra-operačného návratu k vedomiu. Až kým nebudú dostupné ďalšie informácie, je potrebné sa používaniu tramadólium-chloridu počas plánovanej ľahkej anestézie vyhnúť.

Tento liek obsahuje farbivo oranžová žlt' E110, ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje 179,4 mg sodíka v jednej šumivej tablete, čo zodpovedá 9,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku (8 šumivých tabliet) zodpovedá 73 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Zaldiar effervescens sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Musí sa to zohľadniť predovšetkým u pacientov s diétou s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

Súbežné použitie je kontraindikované s nasledovnými liekmi

- Neselektívne inhibítory MAO

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stavy zmätenosti, dokonca kóma.

- Selektívne inhibítory MAO-A

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stavy zmätenosti, dokonca kóma.

- Selektívne inhibítory MAO-B

Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stavy zmätenosti, dokonca kóma.

V prípade liečby inhibítormi MAO sa musí posunúť začiatok liečby tramadolom o dva týždne.

Neodporúča sa súbežné použitie s nasledovnými látkami

- Alkohol

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

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

Je potrebné sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- Karbamazepín a iné induktory enzýmov

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania v dôsledku zníženej plazmatickej koncentrácie tramadólum-chloridu.

- Agonistami-antagonistami opioidov (buprenorfín, nalbufín, pentazocín)

Zníženie analgetického účinku kompetitívnym blokujúcim účinkom na receptoroch s rizikom výskytu syndrómu z vynechania.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zohľadniť

- Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (norepinefrínu) (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.

Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonínových liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (norepinefrínu) (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 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 antitusík a substitučných režimov).

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

- Iné centrálne tlmivé lieky, ako sú iné deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučných režimov), iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálne pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

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

- Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky:
Súbežné používanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Dávka a dĺžka súbežného používania by mali byť obmedzené (pozri časť 4.4).
- Keď sa Zaldiar effervescens podáva súbežne so zložkami podobnými warfarínu, má 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 tramadolu (N-demetyláciu), prípadne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov. Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.
- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT₃ antagonistu ondansetronu vzrástla potreba tramadólium-chloridu u pacientov s pooperačnými bolesťami.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s vysokou metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže Zaldiar effervescens je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadólium-chlorid, 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 možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii dávkovania.

- Údaje týkajúce sa tramadólium-chloridu:

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

Dojčenie

Keďže Zaldiar effervescens je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadólium-chlorid, nemá sa užívať počas dojčenia.

- Údaje týkajúce sa paracetamolu:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

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

▪ Údaje týkajúce sa tramadólum-chloridu:

Približne 0,1 % dávky tramadolu užitej matkou sa vylúči do materského mlieka. V období bezprostredne po pôrode zodpovedá táto hodnota pri perorálnej dennej dávke matky až do 400 mg priemernému množstvu tramadolu požitému dojčenými novorodencami na úrovni 3 % dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti matky. Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas dojčenia alebo alternatívne sa má dojčenie v priebehu liečby tramadolom prerušiť. Po jednorazovej dávke tramadolu nie je vo všeobecnosti nevyhnutné dojčenie prerušiť.

Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinok tramadolu na fertilitu (pozri časť 5.3).

S kombiináciou tramadol a paracetamol sa nevykonali žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadólum-chlorid môže spôsobiť ospalosť alebo závraty, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom alebo inými látkami utlmujúcimi CNS. Ak tieto účinky vyvoláva, pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadólum-chlorid boli nauzea, závraty a spavosť, sa pozorovali u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie výskytu sú zoradené nasledovne:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\ 000$

Neznáme: z dostupných údajov

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Psychické poruchy:

Časté: stav zmätenosti, zmeny nálady, úzkosť, nervozita, euforická nálada, poruchy spánku

Menej časté: depresia, halucinácia, nočné mory

Zriedkavé: delírium, lieková závislosť

Post-marketingové sledovanie

Veľmi zriedkavé: zneužitie

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté spavosť, závrat

Časté: bolesť hlavy, chvenie

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia

Zriedkavé: kŕče, ataxia, synkopa, porucha reči

Neznáme: sérotonínový syndróm

Poruchy oka:

Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu:

Menej časté: hučanie v ušiach

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté: palpitácie, arytmia, tachykardia

Poruchy ciev:

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: dyspnoe

Neznáme: štikútka

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia

Menej časté: dysfágia, meléna

Poruchy metabolizmu a výživy:

Neznáme: hypoglykémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: hyperhidróza, pruritus

Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážky, urtikária)

Poruchy obličiek a močových ciest:

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Menej časté: triaška, bolesť hrudníka

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Menej časté: zvýšenie pečeňových transamináz

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

Tramadólium-chlorid

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps.
- Sledovanie tramadólium-chloridu po jeho uvedení na trh odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, dýchavičnosť, angioneurotický edém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): zmeny chuti, motorická slabosť, útlm dýchania.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

- Po podaní tramadólium-chloridu sa môžu vyskytnúť psychické nežiaduce účinky, ktorých charakter a intenzita sa individuálne menia (v závislosti od osobnosti a dĺžky liečby). Tieto účinky zahŕňajú zmeny nálady (euforická 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 syndrómu z vysadenia lieku, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vynechania opiátov: vzrušenie, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli nasledovné iné symptómy, keď sa tramadólium-chlorid náhle vysadil: panické ataky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinnitus a neobvyklé symptómy CNS.

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.
- Niekoľko hlásení naznačuje, že paracetamol môže viesť k rozvoju hypoprotrombinémie, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Hlásili sa 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

Zaldiar effervescens je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania môžu príznaky zahŕňať znaky a príznaky toxicity tramadólium-chloridu alebo paracetamolu alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadólium-chloridom

Pri intoxikácii tramadólium-chloridom sa v zásade očakávajú podobné príznaky ako pri iných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Tieto účinky zahŕňajú predovšetkým miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Príznaky predávkovania paracetamolom

Predávkovanie sa týka najmä 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 nekrózou 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 pečeňové tkanivo.

Záchranná liečba:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

- 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 tramadólum-chloridu a vykonanie pečeneových testov.
- Pečeneové 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 normalizuje.
- 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 má použiť naloxón; krče sa môžu kontrolovať diazepamom.
- Tramadólum-chlorid sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Liečba akútnej intoxikácie Zaldiarom effervescens len hemodialýzou alebo hemofiltráciou preto nie je vhodná na detoxikáciu.

Okamžitá liečba je v starostlivosti pri predávkovaní paracetamolom podstatná.

Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrovanie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý užil okolo 7,5 g alebo viac paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, alebo každé dieťa, ktoré užilo ≥ 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). Môže sa vyžadovať podávanie perorálneho metionínu alebo intravenózneho N-acetylcysteínu (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok až do najmenej 48 hodín po predávkovaní. Podávanie intravenózneho NAC je najpriaznivejšie, keď sa začne počas 8 hodín od užitia nadmernej dávky. Avšak NAC sa má podať aj vtedy, keď je čas podania väčší ako 8 hodín po podaní nadmernej dávky a má pokračovať v priebehu celého terapeutického postupu. 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

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista μ , δ a κ opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalínu a zlepšenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá na rozdiel od morfinu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je obyčajne slabý. Sila tramadolu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinú morfinu.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

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

Zaldiar effervescens je vo WHO rebríčku bolesti zaradený ako analgetikum II. stupňa a lekár ho musí podľa toho využívať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po jednorazovom perorálnom podaní šumivej tablety tramadólum-chloridu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) sa dosiahol vrchol plazmatických koncentrácií 94,1 ng/ml (racemát tramadólum-chloridu) po 1,1 hodine a 4 µg/ml (paracetamol) po 0,5 hodine. Priemerné eliminačné polčasy sú $t_{1/2}$ 5,7 hod. (racemát tramadólum-chloridu) a 2,8 hod. (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní Zaldiaru effervescens zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov jednotlivých liečiv v porovnaní s parametrami liečiv používaných samostatne.

Absorpcia

Racemát tramadólum-chloridu 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 Zaldiaru effervescens 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 tramadólum-chloridu.

Perorálne podanie Zaldiaru effervescens s jedlom nemá významný vplyv na vrchol plazmatickej koncentrácie alebo rozsah absorpcie či tramadólum-chloridu alebo paracetamolu, takže Zaldiar effervescens sa môže podávať nezávisle od príjmu jedla.

Distribúcia

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

Ukazuje sa, že paracetamol sa značne 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.

Metabolizmus

Tramadólum-chlorid sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje. Okolo 30 % dávky sa vylučuje do moču ako nezmenený liek, zatiaľ čo 60 % dávky sa vylučuje ako metabolity.

Tramadólum-chlorid 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší než pôvodný liek. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako tramadólium-chloridu a ich prínos ku klinickému účinku sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

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

Tramadólium-chlorid 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 trocha dlhší. Paracetamol sa eliminuje hlavne formou od dávky závislých glukuro- a sulfo-konjugovaných derivátov. Menej ako 9 % nezmeneného paracetamolu sa vylučuje do moču. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

Výsledky štandardných testov mutagenicity neodhalili potenciálne genotoxické riziko užívania tramadólium-chloridu pre ľudí.

Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko tramadólium-chloridu pre ľudí.

Štúdie s tramadólium-chloridom na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývoj orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s toxicitou matky. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadólium-chlorid prechádza cez placentu. Fertilita samcov a samíc nebola ovplyvnená.

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.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

Štúdie na zvieratách a rozsiahle skúsenosti u ľudí doteraz neposkytli žiadne dôkazy reprodukčnej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

bezvodý citrónan sodný

bezvodá kyselina citrónová

povidón K30

hydrogénuhličitan sodný

makrogol 6000

bezvodý koloidný oxid kremičitý

stearát horečnatý

pomarančová príchuť (maltodextrín (z kukurice) modifikovaný škrob (E1450), prírodné a umelé dochucovadlá)

acesulfam, draselná soľ,

sacharín, sodná soľ

oranžová žlt' E110

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Strip PET/ALU/PE: 2 roky

Tuba PP: 2 roky

Po prvom otvorení: 1 rok

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Strip PET/ALU/PE: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Tuba PP: Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Po prvom otvorení: Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1. Bezpečnostné stripy z teplom zatavenej hliníkovej fólie, z vonkajšej strany pokryté vrstvou polyetylentereftalátu, z vnútornej strany vrstvou polyetylénu.
2. Polypropylénové tuby s vysušovacím molekulárnym sitkom a polypropylénovým bezpečnostným uzáverom.

Obsah balenia:

Strip PET/ALU/PE : 2, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 šumivých tabliet.

Tuba PP: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 a 100 šumivých tabliet.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/03398-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/04250-Z1A
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/05999-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04210-Z1A

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0080/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. marca 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023