

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZARACET 75 mg/650 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg tramadólum-chloridu a 650 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

ZARACET 75 mg/650 mg, filmom obalené tablety sú svetložlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fixná kombinácia tramadolu a paracetamolu je indikovaná na symptomatickú liečbu stredne silnej až silnej bolesti u detí a dospelých nad 12 rokov.

Kombinácia tramadolu a paracetamolu sa má používať výlučne u pacientov, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospelávajúci (vo veku 12 rokov a starší)

Fixná kombinácia sa má používať výlučne u pacientov, ktorých stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri časť 5.1).

Dávkovanie sa má individuálne upraviť podľa intenzity bolesti a odpovede pacienta na liečbu. Spravidla sa má používať najnižšia účinná dávka.

Odporúčaná začiatková dávka je 1 tableta. V prípade potreby sa môžu užiť ďalšie dávky, ale nemá sa prekročiť maximálna dávka 4 tablety (čo zodpovedá 300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu) denne. Interval medzi jednotlivými dávkami nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tento liek sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie ako je absolútne nevyhnutné (pozri časť 4.4). Ak povaha a závažnosť ochorenia vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobú liečbu, je potrebné zaviesť pozorné a pravidelné sledovanie (s prestávkami v liečbe, ak je to možné), aby sa určilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť použitia kombinácie tramadolu a paracetamolu u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. V tejto populácii sa preto liečba týmto liekom neodporúča.

Starší pacienti

Môže sa použiť zvyčajné dávkovanie, hoci je potrebné poznamenať, že u dobrovoľníkov starších ako 75 rokov bol eliminačný polčas tramadolu po perorálnom podaní dlhší o 17 %. U pacientov starších ako 75 rokov sa vzhľadom na prítomnosť tramadolu odporúča, aby minimálny interval medzi jednotlivými dávkami nebol kratší ako 6 hodín.

Pacienti s renálnou insuficienciou

Vzhľadom na prítomnosť tramadolu sa tento liek neodporúča používať u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 10 ml/min). V prípade stredne závažnej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu medzi 10 a 30 ml/min) sa má interval medzi jednotlivými dávkami predĺžiť na 12 hodín. Keďže tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou odstraňuje len veľmi pomaly, zvyčajne nie je potrebné podať dávku po dialýze na udržanie analgézie.

Pacienti s hepatálnou insuficienciou

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa kombinácia tramadolu a paracetamolu nemá používať (pozri časť 4.3). V prípade stredne závažnej poruchy funkcie pečene sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na perorálne použitie.

Tablety sa musia prehltnúť vcelku a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa rozlomiť, drviť alebo žuť.

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby s liekom ZARACET, sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plán ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom zhodnotiť potrebu pokračovania liečby, zvážiť jej ukončenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Fixná kombinácia tramadolu a paracetamolu je kontraindikovaná v nasledujúcich prípadoch:

- precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibitory monoaminoxidázy, alebo v priebehu dvoch týždňov od ich vysadenia (pozri časť 4.5),
- závažná porucha funkcie pečene,
- epilepsia, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná liečbou (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

- U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa nemá prekročiť maximálna dávka 4 tabliet. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientov je potrebné upozorniť, aby neprekročili odporúčanú dávku a súbežne neužívali žiadne ďalšie lieky obsahujúce paracetamol (vrátane voľnopredajných) alebo tramadol bez toho, že by sa o tom poradili s lekárom.
- Tento liek sa neodporúča používať v prípade závažnej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu < 10 ml/min).
- Tento liek sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Riziko predávkovania paracetamolom je vyššie u pacientov s necirhotickým ochorením pečene

- zapríčineným konzumáciou alkoholu. V prípade stredne závažnej poruchy funkcie pečene sa má starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi jednotlivými dávkami.
- Použitie kombinácie tramadolu a paracetamolu sa neodporúča v prípade závažnej respiračnej insuficiencie.
 - Tramadol nie je vhodný na substitučnú liečbu pacientov závislých od opioidov. Hoci tramadol je agonista opioidných receptorov, nedokáže potlačiť abstinenčné príznaky po vysadení morfinu.
 - U pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní na vznik záchvatov kŕčov alebo užívali iné lieky, ktoré znižujú záchvatový prah, najmä selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, centrálne pôsobiace analgetiká, alebo podstupovali lokálnu anestéziu, boli hlásené kŕče. Pacienti s epilepsiou kontrolovanou liečbou alebo pacienti náchylní na vznik záchvatov kŕčov sa majú liečiť fixnou kombináciou tramadolu a paracetamolu iba v nevyhnutných prípadoch. U pacientov liečených tramadolom v odporúčaných dávkach boli hlásené kŕče. Uvedené riziko môže byť zvýšené, keď dávky tramadolu prekračujú hornú hranicu odporúčaného rozmedzia dávok.
 - Súbežné použitie zmiešaných agonistov-antagonistov (nalbupín, 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 príbuzné lieky:

Súbežné používanie ZARACETU a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, môže vyústiť do sedácie, útlmu dýchania, kómy a smrti. Vzhľadom na tieto riziká súčasné predpisovanie týchto sedatív má byť vyhradené pre pacientov, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodnete predpísať ZARACET súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie liečby má byť čo najkratšie.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o príznaky a symptómy respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto symptómoch (pozri časť 4.5).

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo s inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickú dávku alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť 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 ohrožujúcim 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.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je ZARACET sa môže rozvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie ZARACETU môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie ZARACETU môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. závažnou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

Pred začatím liečby ZARACETOM a počas liečby, sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy objavujú, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára. U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania s cieľom získať liek (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

Keď pacient už nepotrebuje liečbu tramadolom, odporúča sa vysadiť dávku postupne s cieľom vyhnúť sa abstinenčným príznakom.

Kombinácia tramadólum-chlorid/paracetamol sa má používať s obozretnosťou u pacientov s poranením lebky, u pacientov náchylných na konvulzívne poruchy, u pacientov s poruchami žľových ciest, v stave

šoku, v zmenenom stave vedomia z neznámych príčin, s problémami ovplyvňujúcimi dýchacie centrum alebo dýchacie funkcie alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Môžu sa vyskytnúť abstinenčné príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadzovania opiátov, dokonca aj pri terapeutických dávkach a krátkodobej liečbe (pozri časť 4.8). Abstinenčným príznakom je možné predísť postupným znižovaním dávky pri ukončovaní liečby, najmä v prípade dlhodobej liečby. Zriedkavo boli hlásené prípady závislosti od lieku a zneužitia lieku (pozri časť 4.8).

V jednej štúdii sa pri použití tramadolu počas celkovej anestézie s enfluránom a oxidom dusným zvýšilo riziko intraoperačného nadobudnutia vedomia. Pokým nebudú k dispozícii ďalšie údaje, je potrebné vyhnúť sa použitiu tramadolu v priebehu ľahkej anestézie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie s nasledujúcimi liekmi je kontraindikované:

- Neselektívne inhibítory MAO kvôli riziku vzniku sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca aj kóma.
- Selektívne inhibítory MAO typu A (extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO) kvôli riziku vzniku sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca aj kóma.
- Selektívne inhibítory MAO typu B kvôli príznakom centrálnej excitácie pripomínajúcim sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca aj kóma.

V prípade nedávnej liečby inhibítormi MAO má byť medzi jej ukončením a začatím liečby tramadolom časový odstup dvoch týždňov.

Súbežné použitie s nasledujúcimi liekmi sa neodporúča:

- Alkohol, pretože zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík. Vzhľadom na ovplyvnenie pozornosti môže byť nebezpečné viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je potrebné vyhnúť sa konzumácii alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.
- Karbamazepín a iné induktory enzýmov kvôli riziku zníženej účinnosti a kratšieho trvania účinku tramadolu v dôsledku znížených plazmatických koncentrácií.
- Zmiešané agonisty-antagonisty (buprenorfín, nalbufrín, pentazocín) kvôli zníženiu analgetického účinku kompetitívnou blokádou receptorov, čo je spojené s rizikom vzniku abstinenčného syndrómu.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť:

- Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonínergických liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyclické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínovú toxicitu sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).
- V ojedinelých prípadoch sa vyskytli hlásenia sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tramadolu v kombinácii s inými liekmi so sérotonínergickým účinkom, akými sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a triptány. Príznakmi sérotonínového syndrómu môžu byť napríklad zmätenosť, agitovanosť, horúčka, potenie, ataxia, hyperreflexia, myoklónia a hnačka.
- Iné ópiové deriváty (vrátane antitusík a liekov na substitučnú liečbu), benzodiazepíny a barbituráty kvôli zvýšenému riziku útlmu dýchania, ktoré môže byť smrteľné v prípadoch predávkovania.
- Iné lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém, napríklad iné ópiové deriváty (vrátane antitusík a liekov na substitučnú liečbu), barbituráty, benzodiazepíny, iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén, pretože tieto lieky môžu spôsobiť zvýšený útlm aktivity

CNS. Vzhľadom na ovplyvnenie pozornosti môže byť nebezpečné viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky:

Súčasné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné lieky, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie ZARACETU s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii, kóme alebo smrti.

- Ak je to z medicínskeho hľadiska vhodné, počas súbežného podávania kombinácie tramadolu a paracetamolu s látkami podobnými warfarínu sa majú vykonávať pravidelné vyšetrenia protrombínového času, pretože boli hlásené prípady zvýšeného INR (medzinárodného normalizovaného pomeru).
- Iné liečivá, o ktorých je známe, že inhibujú CYP3A4, ako napríklad ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne aj metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.
- Lieky, ktoré znižujú záchvatový prah, ako napríklad bupropión, antidepresíva patriace do skupiny inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva a neuroleptiká, môžu pri súbežnom použití s tramadolom zvýšiť riziko vzniku kŕčov. Metoklopramid alebo domperidón môžu zvýšiť rýchlosť absorpcie paracetamolu a cholestyramín môže jeho absorpciu spomaliť.
- V obmedzenom počte štúdií viedlo predoperačné alebo pooperačné podanie ondansetrónu, antagonistu 5-HT₃ receptorov s antiemetickým účinkom, k zvýšenej potrebe tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže tento liek je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa používať počas gravidity.

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 tramadolu:

Tramadol sa nemá používať počas gravidity, pretože k dispozícii nie sú dostatočné údaje na zhodnotenie bezpečnosti tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred pôrodom alebo v priebehu pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca po narodení ako následok návyku.

Dojčenie

Keďže tento liek je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia.

Údaje týkajúce sa paracetamolu:

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale v množstve, ktoré nie je klinicky významné. Podľa dostupných publikovaných údajov dojčenie nepredstavuje kontraindikáciu u žien, ktoré užívajú monokomponentné lieky obsahujúce iba paracetamol.

Údaje týkajúce sa tramadolu:

Približne 0,1 % podanej dávky tramadolu sa vylučuje matke 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 matka má prerušiť dojčenie počas liečby tramadolom. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednorazovej dávke tramadolu.

Fertilita

Sledovanie lieku po uvedení na trh nenaznačilo ovplyvnenie fertility tramadolom. Štúdie na zvieratách nepreukázali ovplyvnenie fertility tramadolom. S kombináciou tramadol a paracetamol neboli vykonané žiadne štúdie ovplyvnenia fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadol môže spôsobiť ospalosť alebo závraty, ktorých intenzita môže byť vystupňovaná alkoholom alebo inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS. V prípade ich výskytu pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických skúšaní vykonaných s kombináciou paracetamol/tramadol boli nauzea, závraty a somnolencia, ktoré sa pozorovali u viac ako 10 % pacientov.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa frekvencie výskytu:

- 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).

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hypoglykémia, metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: palpitácie, tachykardia, arytmia.

Poruchy ciev

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závraty, somnolencia.

Časté: bolesť hlavy, chvenie.

Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia.

Zriedkavé: ataxia, kŕče, porucha reči, synkopa.

Neznáme: sérotonínový syndróm

Psychické poruchy

Časté: zmätenosť, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, eufória), poruchy spánku.

Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory.

Zriedkavé: závislosť od lieku, delírium.

Psychické poruchy hlásené v rámci sledovania po uvedení lieku na trh

Veľmi zriedkavé: zneužitie lieku.

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza, mydriáza.

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: tinnitus.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe.

Neznáme: štikútko.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

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

Menej časté: dysfágia, meléna.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšené hodnoty pečeňových transamináz.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: nadmerné potenie, pruritus.

Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážka, 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 na hrudníku.

Lieková závislosť

Opakované užívanie ZARACETU môže viesť k liekovej závislosti aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Hoci sa nasledujúce nežiaduce účinky, o ktorých sa vie, že súvisia s podávaním tramadolu alebo paracetamolu, nepozorovali počas klinických skúšaní, ich výskyt sa nedá vylúčiť:

Tramadol:

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps (tramadol).
- V rámci sledovania po uvedení tramadolu na trh sa zistili zriedkavé zmeny účinku warfarínu vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady: alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, piskoty, angioneurotický edém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady: zmeny chuti do jedla, motorická slabosť a útlm dýchania.
- Po podávaní tramadolu sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky na psychiku, ktorých intenzita a povaha sa u jednotlivých pacientov môžu líšiť (v závislosti od osobnosti pacienta a dĺžky trvania liečby). Zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne mierne povznesená nálada (eufória), občas rozladenosť (dysfória)), zmeny v intenzite aktivity (zvyčajne zníženie aktivity, občas jej zvýšenie) a zmeny kognitívnych a senzorických schopností (napr. poruchy rozhodovania a vnímania).
- Hlásené bolo zhoršenie astmy, i keď príčinná súvislosť sa nestanovila.
- Môžu sa vyskytnúť nasledujúce abstinenčné príznaky podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadzovania opiátov: agitovanosť, úzkosť, nervozita, insomnie, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Ďalšie príznaky, ktoré sa veľmi zriedkavo pozorovali po náhlom ukončení liečby tramadólum-chloridom, zahŕňajú: záchvaty paniky, silnú úzkosť, halucinácie, parestéziu, tinnitus a nezvyčajné príznaky postihnutia CNS.

Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť precitlivenosť vrátane kožnej vyrážky. Hlásené boli prípady krvných dyskrázií vrátane trombocytopenie a agranulocytózy, ale nemuseli príčinne súvisieť s paracetamolom.
- Zaznamenali sa veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií.
- Vyskytlo sa niekoľko hlásení, ktoré naznačujú, že paracetamol môže vyvolať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s látkami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nezmenil.
- U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

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 tramadolu a paracetamolu môžu príznaky zahŕňať prejavy a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadolu

Po intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky ako po predávkovaní inými centrálné pôsobiacimi analgetikami (opioidmi). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Príznaky predávkovania paracetamolom

Predávkovanie môže hroziť najmä malým deťom.

Príznakmi predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách sú bledosť, nauzea, vracanie, nechutenstvo a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť v priebehu 12 až 48 hodín po požití. Môžu sa vyskytnúť abnormality metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene progredovať do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou môže nastať aj bez prítomnosti ťažkého poškodenia pečene. Hlásené boli srdcové arytmie a pankreatitída.

K poškodeniu pečene môže dôjsť u dospelých, ktorí užili paracetamol v množstve rovnom alebo vyššom ako 7,5 - 10 g. Usudzuje sa, že nadmerné množstvo toxického metabolitu (ktorý je zvyčajne dostatočne detoxikovaný glutatiónom pri užívaní bežných dávok paracetamolu) sa ireverzibilne naviaže na tkanivo pečene.

Liečba v naliehavých prípadoch

- Okamžitý prevoz na špecializované oddelenie.
- Podpora dýchania a krvného obehu.
- Pred začiatkom liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na stanovenie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a na vykonanie pečenejších testov.
- Pečenejšie testy sa majú vykonať pri prijatí pacienta (po predávkovaní) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozorujú zvýšené hodnoty pečenejších enzýmov (AST, ALT), ktoré sa upravujú do jedného alebo dvoch týždňov.
- Je potrebné vyprázdiť žalúdok tak, že sa u pacienta vyvolá vracanie podráždením (ak je pacient pri vedomí), alebo pomocou výplachu žalúdka.
- Majú sa zaviesť podporné opatrenia ako zaistenie priechodnosti dýchacích ciest a podpora kardiovaskulárnych funkcií; na zvrátenie útlmu dýchania sa má použiť naloxón, kŕče je možné zvládnuť podaním diazepamu.
- Tramadol sa len vo veľmi malej miere odstraňuje zo séra hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Preto liečba akútnej intoxikácie fixnou kombináciou tramadolu a paracetamolu samotnou hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je vhodná na detoxikáciu.

Na zvládnutie predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba. Aj keď u pacientov chýbajú závažné skoré príznaky, musia byť neodkladne hospitalizovaní, aby dostali okamžitú lekársku pomoc, a každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý v predchádzajúcich 4 hodinách požíł približne 7,5 g paracetamolu alebo ešte viac, alebo každé dieťa, ktoré v predchádzajúcich 4 hodinách požílo ≥ 150 mg/kg paracetamolu, musí podstúpiť výplach žalúdka.

Koncentrácia paracetamolu v krvi sa má stanoviť najskôr po 4 hodinách od predávkovania, aby bolo možné zhodnotiť riziko vzniku poškodenia pečene (pomocou nomogramu pre predávkovanie paracetamolom). Môže byť potrebný perorálne podávaný metionín alebo intravenózne podávaný N-acetylcysteín (NAC), ktorý má priaznivý efekt pri podaní najneskôr do 48 hodín po predávkovaní. Intravenózne podávanie NAC má najlepší efekt, keď sa s ním začne do 8 hodín po predávkovaní. NAC sa však má začať podávať, aj keď uplynulo viac ako 8 hodín od predávkovania a v jeho podávaní sa má pokračovať počas celej doby liečby. Liečba NAC sa má začať okamžite, ak je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na hlásené množstvo požitého paracetamolu sa čo najrýchlejšie musí perorálne alebo intravenózne podať antidotum paracetamolu, NAC, pokiaľ možno do 8 hodín od predávkovania.

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 opioidných receptorov μ , δ a κ s vyššou afinitou k receptorom μ . Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku, sú inhibícia spätného vychytávania noradrenalinu v neurónoch a zvyšovanie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. V širokom rozmedzí dávok dosahujúcich analgetickú účinnosť nemá tramadol, na rozdiel od morfinu, tlmivý účinok na dýchanie. Taktiež neovplyvňuje gastrointestinálnu motilitu. Vplyv na kardiovaskulárny systém je nepatrný. Predpokladá sa, že účinnosť tramadolu zodpovedá jednej desatine až jednej šiestine účinnosti morfinu.

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

Fixná kombinácia tramadolu a paracetamolu je umiestnená na II. stupni analgetického rebríčka WHO (resp. rebríčka liečby bolesti podľa WHO) a lekár ju má podľa toho používať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol sa podáva vo forme racemickej zmesi a v krvi sú zistené [-] a [+] formy tramadolu a jeho metabolit M1. Hoci sa tramadol po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas je dlhší) ako absorpcia paracetamolu.

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety obsahujúcej tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) sa maximálna plazmatická koncentrácia 64,3/55,5 $\mu\text{g/ml}$ [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 4,2 $\mu\text{g/ml}$ (paracetamol) dosiahne po 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 0,9 h (paracetamol). Priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 5,1/4,7 h [v prípade (+)-tramadolu/(-)-tramadolu] a 2,5 h (v prípade paracetamolu).

Počas farmakokinetických štúdií u zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní fixnej kombinácie tramadolu a paracetamolu nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny v kinetických parametroch týchto liečiv v porovnaní s kinetickými parametrami samostatne podaných liečiv.

Absorpcia

Tramadol vo forme racemickej zmesi sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Po jednorazovom podaní 100 mg dávky je priemerná absolútna biologická dostupnosť približne 75 %. Po opakovanom podávaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosahuje približne 90 %.

Po perorálnom podaní fixnej kombinácie tramadolu a paracetamolu je absorpcia paracetamolu rýchla a takmer úplná a prebieha hlavne v tenkom čreve. Maximálna plazmatická koncentrácia paracetamolu sa dosiahne v priebehu jednej hodiny a nie je ovplyvnená súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie fixnej kombinácie tramadolu a paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu ani na rozsah absorpcie tramadolu či paracetamolu, a preto sa tento liek môže užívať nezávisle od príjmu jedla.

Distribúcia

Tramadol má vysokú afinitu k tkanivám ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Jeho väzba na plazmatické bielkoviny je približne 20 %.

Paracetamol sa zrejme v rozsiahlej miere distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je približne 0,9 l/kg. Relatívne malá časť (približne 20 %) paracetamolu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Tramadol sa po perorálnom podaní intenzívne metabolizuje. Približne 30 % dávky sa vylúči močom vo forme nezmeneného liečiva, kým 60 % dávky sa vylúči vo forme metabolitov.

Tramadol sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na metabolit M1 a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 sa ďalej metabolizuje N-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Polčas eliminácie M1 z plazmy je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší ako východisková látka. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako plazmatické koncentrácie tramadolu a miera, akou prispieva ku klinickému účinku, sa pri opakovanom podávaní pravdepodobne 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 predovšetkým v pečeni dvomi hlavnými metabolickými cestami: glukuronidáciou a sulfáciou. Druhá menovaná cesta môže byť rýchlo saturovaná pri dávkach vyšších ako terapeutické dávky. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 na aktívny intermediárny produkt (N-acetyl benzochinónimín), ktorý je, pri užívaní bežných dávok, rýchlo detoxikovaný redukovaným glutatiónom a po konjugácii s cysteínom a kyselinou merkapturovou sa vylučuje močom. Počas masívneho predávkovania je však množstvo tohto metabolitu zvýšené.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami. U dospelých je polčas paracetamolu približne 2 až 3 hodiny. Polčas paracetamolu je kratší u detí a mierne dlhší u novorodencov a u pacientov s cirhózou. Paracetamol sa eliminuje hlavne prostredníctvom dávkovo závislej tvorby derivátov glukuronidových a sulfátových konjugátov. Menej ako 9 % paracetamolu sa vylúči v nezmenenej forme močom. Pri renálnej insuficiencii je polčas obidvoch liečiv predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnila sa žiadna predklinická štúdia s fixnou kombináciou (tramadol a paracetamol) hodnotiaca jej karcinogénne alebo mutagénne účinky alebo jej vplyv na fertilitu.

U potomstva potkanov perorálne liečených kombináciou tramadol/paracetamol sa nepozoroval žiadny teratogénny účinok, ktorý možno prisúdiť tomuto lieku.

Preukázalo sa, že kombinácia tramadol/paracetamol mala embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov pri podávaní dávky spôsobujúcej toxicitu u zvieracích matiek (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), t. j. pri 8,3-násobku maximálnej terapeutickkej dávky pre ľudí. Pri podávaní tejto dávky sa nezistil žiadny teratogénny účinok. Toxické pôsobenie na embryo a plod má za následok zníženú telesnú hmotnosť plodu a zvýšený výskyt nadpočetných rebier. Nižšie dávky, ktoré spôsobujú menej závažnú toxicitu u zvieracích matiek (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenity neodhalili potenciálne genotoxické riziko tramadolu pre ľudí.

Výsledky štúdií karcinogenity nesvedčia o potenciálnom riziku tramadolu pre ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa pri podávaní veľmi vysokých dávok tramadolu zistil vplyv na vývoj orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu, ktorý súvisel s toxicitou u zvieracích matiek. Fertilita, reprodukčná výkonnosť a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza placentou. Nezistil sa žiadny vplyv na fertilitu po perorálnom podávaní tramadolu v dávkach do 50 mg/kg u potkaních samcov a do 75 mg/kg u potkaních samíc.

Rozsiahle skúmania nepreukázali významné genotoxické riziko paracetamolu podávaného v terapeutických (t. j. netoxických) dávkach.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nepriniesli žiadne dôkazy o významných tumorogénnych účinkoch terapeutických (netoxických) dávok paracetamolu.

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

Štúdie na zvieratách a rozsiahle skúsenosti u ľudí doteraz nepriniesli žiadne dôkazy o reprodukčnej toxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

prášková celulóza (E460)
predželatínovaný škrob
kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearát horečnatý (E470b)

Obalová vrstva tablety:

oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec (E553b)
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 teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ZARACET 75 mg/650 mg, filmom obalené tablety sú balené v PVC/PVDC/Al blistroch. Papierová škatuľka obsahuje 2, 3 alebo 5 blistrov po 10 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0382/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. decembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025