

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 tramadólum-chloridu 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 tramadolu 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 tramadolu a 650 mg paracetamolu). Ďalšie dávky možno podať podľa potreby, neprekračujúc 8 filmom obalených tabliet za deň (to zodpovedá 300 mg tramadolu 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 tramadolu o 17 %. U pacientov starších ako 75 rokov sa kvôli prítomnosti tramadolu odporúča, aby minimálny interval medzi dávkami nebol kratší ako 8 hodín.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Použitie ZARACETU sa kvôli prítomnosti tramadolu neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min). V prípade stredne závažnej 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 tramadol len veľmi pomaly odstraňuje, postdialyzačné podávanie na udržiavanie analgézie sa zvyčajne nevyžaduje.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Kombinácia tramadolu a paracetamolu sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). V stredne závažných 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.

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 hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Fixná kombinácia tramadolu a paracetamolu je kontraindikovaná v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na tramadol, 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),
- závažná 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 tramadol.
- ZARACET sa pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.

- ZARACET sa nemá používať pri závažnej 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 závažnej respiračnej insuficiencii.
- Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých od opioidov. Tramadol, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.
- Krče boli zaznamenané u pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo používali iné liečebné postupy, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, obzvlášť 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 ZARACETOM iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach boli zaznamenané kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčaný horný limit dávky.
- Súbežné použitie opioidných 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 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).

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 liekom ZARACET 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.

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 predpisovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, 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 prevalence 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 tramadolu a paracetamolu sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov:

- závislých od opioidných alkaloidov
- s úrazom hlavy
- náchylných ku krčovým 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.

Tramadol 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.

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

V jednej štúdii sa pri použití tramadolu 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 tramadolu počas plánovanej ľahkej anestézie vyhnúť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou 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 tramadolom dvojtýždňový odklad.

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).

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 induktory enzýmov

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

Kombinácie, ktoré je potrebné zvážiť

- Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínových liečiv, 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), 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).

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

- 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 nebezpečnými.
- Keď sa podáva kombinácia tramadolu u 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 tramadolu (N-demetyláciu), prípadne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov. Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.

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

- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT₃ antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnými bolesťami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Údaje týkajúce sa paracetamolu

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani feto/neonatálnu 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 užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatočný dôkaz, schopný stanoviť bezpečnosť tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred a počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky závažné. Dlhotrivajúca liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návyku.

Dojčenie

Keďže ZARACET je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, 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 tramadolu

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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadol 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/tramadolu 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)

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

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, krče, 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: štikútko

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

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku ZARACET 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).

Post-marketingové sledovanie

Veľmi zriedkavé: zneužitie

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

Tramadol

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps (tramadol).
- Postmarketingové sledovanie tramadolu 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 tramadolu 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.
- 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 [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky

Príznaky predávkovania tramadolom

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky, ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioídeov). 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 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 glutatiónom, 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 tramadolu 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 tramadolu 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 ošetrovanie 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 ≥ 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

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 analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenálínu 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 vo všeobecnosti slabý. Sila tramadolu 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 tramadolu 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

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

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety tramadolu/paracetamolu (37,5 mg/325 mg) sa dosiahol vrchol plazmatických koncentrácií v tomto poradí 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadolu/

(-) tramadol] po 1,8 h a 4,2 µg/ml (paracetamol) po 0,9 h . Priemerné eliminačné polčasy sú $t_{1/2}$ 5,1/4,7 h [(+) tramadol/(-) tramadol] a 2,5 h (paracetamol).

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Tramadol 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

Tramadol 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.

Tramadol 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 tramadolu 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

Tramadol 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 močom. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Kombinácia tramadol/paracetamol v dávke toxickej u samíc potkanov (50/434 mg/kg) sa ukázala byť embryotoxickou a fetotoxickou. Išlo o 8,3 násobok maximálnej terapeutickkej 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 tramadol/paracetamol) nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

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

Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko pre ľudí.

Štúdie s tramadolom 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. Tramadol 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
stearát horečnatý

Obal tablety:

žltá obalová 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

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

65/0716/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. februára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025