

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZALDIAR 37,5 mg/ 325 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 37,5 mg tramadólium-chloridu a 325 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Bledožlté filmom obalené tablety na jednej strane označené logom výrobcu , na druhej strane označené 'T5'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZALDIAR filmom obalené tablety sú indikované na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie ZALDIARU má byť vyhradené pacientom, u ktorých si stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie ZALDIARU má byť vyhradené pacientom, u ktorých si stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu 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 tramadólium-chloridu a 2600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší než šesť hodín.

Dospelí a dospievajúci (od 12 rokov)

Úvodná odporúčaná dávka sú dve filmom obalené tablety ZALDIARU (to zodpovedá 75 mg tramadólium-chloridu a 650 mg paracetamolu). Ďalšie dávky možno podať podľa potreby, neprekračujúc 8 filmom obalených tabliet za deň (to zodpovedá 300 mg tramadólium-chloridu a 2 600 mg paracetamolu). Dávkovací interval nemá byť kratší ako šesť hodín.

ZALDIAR 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 ZALDIAROM, 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 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 obsahuje paracetamol nesmú ho užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby liekom ZALDIAR sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má lekár s pacientom často komunikovať, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zvážil jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nevyžaduje liečbu tramadolom, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, 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

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1),
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiace analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- ZALDIAR 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:

- U dospelých a dospievajúcich od 12 rokov sa nesmie prekročiť maximálna denná dávka 8 filmom obalených tabliet ZALDIARU. 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 tramadólum-chlorid.
- ZALDIAR sa neodporúča pri závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min).

- ZALDIAR 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 mierne závažných prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.
- ZALDIAR 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.
- Kŕče sa zaznamenali u pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo používali iné liečebné postupy, 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 iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčanú hornú hranicu dávky.
- Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufrín, buprenorfrín, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostať primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, 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 prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácia	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.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je ZALDIAR, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie ZALDIARU môže viesť k poruche užívania opioidov (OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie ZALDIARU môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku a lebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby liekom ZALDIAR a počas liečby sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Pacientov treba informovať, aby sa v prípade výskytu týchto prejavov obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa preskúmanie súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi a symptómami OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

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

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 terapeutickej dávke 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.

Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky:

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

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

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 znižovaním dávok počas vysadzovania lieku, najmä po dlhodobej liečbe. Zriedkavo sa hlásili prípady závislosti a abúzu (pozri časť 4.8).

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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 nebezpečnými 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 tramadolu.

- Agonistami-antagonistami opioidov (buprenorfin, nalbupín, pentazocín)

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

- Gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín)

Súbežné užívanie ZALDIARU s gabapentinoidmi (gabapentínom a pregabalínom) môže spôsobiť respiračnú depresiu, hypotenziu, hlbokú sedáciu, kómu alebo smrť.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zohľadniť:

- Súbežné terapeutické užívanie tramadolu a sérotonínových liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (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 centrálné tlmivé lieky, ako sú iné deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučných režimov), 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 ZALDIAR podáva 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.
- Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (norepinefrínu) (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.
- 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).
- V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT3 antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnými bolesťami.

- Ak sa paracetamol užíva súbežne s flukloxacilínom, má sa postupovať opatrne, keďže súbežné podávanie 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 ZALDIAR 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 novej doby a v najnižšej novej 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. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

Dojčenie

Keďže ZALDIAR 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 neobsahujú kontraindikácie dojčenia u žien užívajúcich jednodrožkové 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 dojčenia 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 (pozri časť 5.3). S kombináciou tramadol a paracetamol sa nevykonali žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických skúšaní vykonaných s kombináciou paracetamol/tramadol boli nauzea, závrat 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 reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hypoglykémia, metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou.

Psychické poruchy

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

Menej časté: depresia, halucinácia, nočné mory, amnézia.

Zriedkavé: delírium, lieková závislosť.

Sledovanie po uvedení lieku na trh

Veľmi zriedkavé: zneužitie.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: spavosť, závrat.

Časté: bolesť hlavy, chvenie.

Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia.

Zriedkavé: kŕče, ataxia, porucha reči, synkopa.

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: arytmia, tachykardia, palpitácie.

Poruchy ciev

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe.

Neznáme: štikútko.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea.

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

Menej časté: dysfágia, meléna.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: hyperhidróza, svrbenie.

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

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: triaška, bolesť hrudníka.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšenie pečenečných transamináz.

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

Tramadol

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps.
- Sledovanie tramadolu 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.
- Po podaní tramadolu 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: motorický nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli aj nasledovné iné symptómy, keď sa tramadólum-chlorid náhle vysadil: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinnitus a neobvyklé symptómy CNS.

Lieková závislosť

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

Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa poruchy krvotvorby vrátane trombocytopénie 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.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

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

ZALDIAR je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania, môžu príznaky zahŕňať prejavy a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadolom

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky, ako pri iných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Tieto účinky konkrétne zahŕňajú 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 glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečenné tkanivo.

Záchranná 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 ZALDIAROM 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 ošetrenie 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). 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 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 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.

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

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 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 [(+) tramadol/(-) tramadol] po 1,8 h [(+) tramadol/(-) tramadol] a 4,2 μ g/ml (paracetamol) po 0,9 h (paracetamol). 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 ZALDIARU zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov jednotlivých liečiv 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 ZALDIARU 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 ZALDIARU s jedlom nemá významný vplyv na vrchol plazmatickej koncentrácie alebo rozsah absorpcie či tramadolu alebo paracetamolu, takže ZALDIAR 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.

Metabolizmus

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

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 pôvodný liek. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako tramadolu a ich prínos ku klinickému účinku sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže mať vplyv na koncentráciu plazmy tramadolu alebo na 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 trochu 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 (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 terapeutickej dávky u ľudí. Teratogénny účinok sa pri tejto dávke nepozoroval. Embryotoxicita a fetotoxicita mali za následok zníženú hmotnosť plodu a zvýšenie nadpočetných rebier. Nižšie dávky spôsobujúce menej závažný materno-toxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg 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 toxicitou matky. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol 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.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
prášková celulóza
predželatinovaný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu A
kukuričný škrob
stearát horečnatý

Obal:
OPADRY žltá YS-1-6382 G hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
oxid železitý, žltý (E172)
polysorbát 80
vosk karnaubský

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

Blister papier/PET/Al/PVC.
10, 20, 30 a 50 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0152/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. apríla 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025