

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zaldiar 37,5 mg/325 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 37,5 mg a paracetamolum 325 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

*Popis přípravku:* světle žluté podlouhlé potahované bikonvexní tablety, na jedné straně vyraženo logo společnosti Grünenthal, na druhé straně T5.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zaldiar je určen k symptomatické léčbě bolesti středně silné až silné intenzity.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Použití přípravku Zaldiar má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti středně silné až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem (viz bod 5.1).

Dávkování musí být upraveno podle intenzity bolesti a podle individuální citlivosti pacienta. Obecně k léčbě bolesti má být vybrána nejnižší možná účinná dávka.

##### Dospělí a dospívající (ve věku 12 let a starší)

Doporučená počáteční dávka jsou 2 tablety přípravku Zaldiar (odpovídá 75 mg tramadolu a 650 mg paracetamolu). Pokud je to nutné, lze dávku zvýšit, avšak nesmí být překročena maximální celková denní dávka, která činí 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu).

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Zaldiar nemá být za žádných okolností podáván déle, než je bezpodmínečně nutné (viz také bod 4.4). Je-li vzhledem k charakteru nebo závažnosti bolesti nutné opakované podávání nebo dlouhodobá léčba, má být pacient pečlivě a pravidelně monitorován (je-li to možné, i s přestávkou v léčbě), aby bylo možné posoudit, zda pokračování v léčbě je nezbytné.

##### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Zaldiar nebyla u dětí do 12 let stanovena.

U této skupiny populace není proto léčba doporučena.

##### Starší pacienti

Úprava dávkování není obvykle nutná u pacientů do 75 let bez klinických projevů renální nebo jaterní insuficience. U pacientů starších 75 let může být eliminace prodloužena. Proto je v nezbytných případech nutné prodloužit dávkovací interval podle potřeby pacienta.

##### Renální insuficience/dialýza

U pacientů s renální insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami.

Vzhledem k přítomnosti tramadolu se užívání tablet přípravku Zaldiar nedoporučuje pacientům s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 10 ml/min). V případě středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu mezi 10 - 30 ml/min) má být dávkovací interval prodloužen na 12 hodin. Jelikož eliminace tramadolu hemodialýzou nebo hemofiltrací je velmi pomalá, po dialýze obvykle není nutné podávat další dávku k udržení analgetického účinku.

#### Jaterní insuficience

U pacientů s jaterní insuficiencí je eliminace tramadolu prodloužena. U těchto pacientů je třeba dle jejich potřeb pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami (viz bod 4.4). Vzhledem k obsahu paracetamolu nesmí být přípravek Zaldiar podáván pacientům s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmějí kousat ani drtit a lze je užívat nezávisle na jídle.

#### Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Zaldiar má být s pacientem v souladu s metodickými pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu tramadolem nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními látkami,
- přípravek Zaldiar se nesmí podávat pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5),
- těžká porucha funkce jater,
- epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Upozornění

U dospělých a dospívajících starších 12 let nemá být maximální dávka 8 tablet přípravku Zaldiar překročena. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a rovněž aby současně neužíval jakýkoli jiný paracetamol (včetně volně prodejných) nebo přípravky obsahující tramadol bez konzultace s lékařem.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min.) se podávání přípravku Zaldiar nedoporučuje.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí být přípravek Zaldiar podáván (viz 4.3). Rizika předávkování paracetamolem jsou vyšší u pacientů s necirhotickým poškozením jater vyvolaným alkoholem. V lehčích případech je třeba pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu.

Přípravek Zaldiar se nedoporučuje při těžké respirační insuficienci.

Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. Tramadol je sice

agonistou opioidů, ale nepotlačuje abstinenční příznaky z vysazení morfinu.

U pacientů léčených tramadolem, kteří jsou náchylní ke křečím, nebo při užívání jiných léků snižujících práh pro vznik záchvatů, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik, byly hlášeny konvulze. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem ke křečím nemají být přípravkem Zaldiar léčeni, pokud to není nezbytně nutné. Konvulze byly popsány u pacientů užívajících tramadol v doporučených dávkách. Riziko se může zvýšit, překročí-li dávky tramadolu doporučenou horní hranici dávky.

Současné podávání agonistů-antagonistů opioidů (nalbupin, buprenorfin, pentazocin) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie. Užívání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u nichž se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů

#### Serotoninový syndrom

U pacientů užívajících tramadol v kombinaci s dalšími serotonergními přípravky nebo samostatně byl hlášen serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.5, 4.8 a 4.9). Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními přípravky klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a při zvyšování dávky.

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální příznaky.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti příznaků zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Vysazení serotonergních léčivých přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení.

#### *Metabolismus CYP2D6*

Tramadol je metabolizován jaterním enzymem CYP2D6. Pokud má pacient deficit tohoto enzymu nebo mu enzym chybí úplně, nemusí být dosaženo odpovídajícího analgetického účinku. Odhady naznačují, že tímto deficitem trpí až 7 % kavkazské populace. Pokud však pacient patří mezi ultrarychlé metabolizátory, existuje riziko rozvoje nežádoucích účinků opioidní toxicity i při běžně předepisovaných dávkách.

Mezi obecné příznaky opioidní toxicity patří zmatenost, ospalost, mělké dýchání, zúžené zornice, nauzea, zvracení, zácpa a snížená chuť k jídlu. V závažných případech se může jednat o příznaky oběhového a respiračního útlumu, které mohou být život ohrožující a velmi vzácně fatální. Odhady prevalence ultrarychlých metabolizátorů u různých populací jsou shrnuty níže:

Populace	Prevalence (%)
africká/etiopská	29 %
afroamerická	3,4–6,5 %
asijská	1,2–2 %
kavkazská	3,6–6,5 %
řecká	6,0 %
maďarská	1,9 %
severoevropská	1–2 %

#### *Pooperační použití u dětí*

V publikované literatuře se objevily zprávy, že tramadol podaný pooperačně dětem po tonzilektomii a/nebo adenoidektomii z důvodu obstrukční spánkové apnoe vedl ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od pooperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivě monitorování symptomů opioidní toxicity, včetně respirační deprese.

### *Děti se zhoršenou respirační funkcí*

Tramadol se nedoporučuje používat u dětí, u nichž může být respirační funkce narušena, včetně dětí s neuromuskulárními chorobami, závažnými kardiologickými nebo respiračními onemocněními, infekcemi horních cest dýchacích nebo plic, mnohočetnými úrazy a dětí podstupujících rozsáhlé chirurgické zákroky. Tyto faktory mohou zhoršit symptomy opioidní toxicity.

### *Adrenální insuficience*

Opioidní analgetika mohou příležitostně způsobit reverzibilní insuficienci nadledvin, která vyžaduje sledování a glukokortikoidní substituční léčbu. Příznaky akutní nebo chronické insuficience nadledvin mohou zahrnovat například závažnou bolest břicha, nauzeu a zvracení, nízký krevní tlak, mimořádnou únavu, sníženou chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti.

### *Zvláštní opatření pro použití*

Opatrnost vyžaduje podání přípravku Zaldiar pacientům s kraniálním traumatem, pacientům náchylným ke křečím, s poruchami žlučového traktu, v šokovém stavu, s poruchou vědomí neznámého původu, periferními či centrálními respiračními poruchami nebo se zvýšeným intrakraniálním tlakem.

Předávkování paracetamolem může u některých pacientů vést k toxickému poškození jater.

I při podávání terapeutických dávek a při krátkodobém podávání se mohou objevit abstinenční příznaky podobné těm, které byly zaznamenány při vysazení opioidů (viz bod 4.8)..

V jedné studii podání tramadolu během celkové anestezie enfluranem a oxidem dusným vedlo ke zvýšenému vybavování si průběhu operace. Dokud nebudou dostupné další informace, je nutné se vyvarovat podání tramadolu během malé hloubky anestezie.

### HAGMA

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

### Riziko plynoucí ze současného užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání přípravku Zaldiar a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Zaldiar současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

### Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Zaldiar, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Zaldiar může vést k poruše z užívání opioidů. Vyšší dávka a delší doba léčby opioidy může zvýšit riziko vzniku OUD. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Zaldiar může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Zaldiar a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

*Současné podávání je kontraindikováno:*

- Neselektivní inhibitory MAO  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, dokonce až kóma.
- Selektivní inhibitory MAO-A  
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, dokonce až kóma.
- Selektivní inhibitory MAO-B  
Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, dokonce až kóma.

V případě nedávné léčby inhibitory MAO je nutné posunout začátek léčby tramadolem o dva týdny.

*Nedoporučuje se současné užívání:*

- Alkohol  
Alkohol zvyšuje sedativní efekt opioidních analgetik.  
Poruchy pozornosti mohou být nebezpečné při řízení vozidel či obsluze strojů. Je nutné se vyhnout alkoholickým nápojům a lékům obsahujícím alkohol.
- Karbamazepin a jiné induktory enzymů  
Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené poklesem plazmatických koncentrací tramadolu.
- Agonisté-antagonisté opioidů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)  
Redukce analgetického efektu kompetitivní bloádou receptorů s rizikem rozvoje abstinčních příznaků.

*Současné užívání, které je nutné zvážit:*

- Souběžné terapeutické užívání tramadolu a serotonergních léků, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), inhibitory MAO (viz bod 4.3), tricyklická antidepresiva a mirtazapin, může způsobit serotoninový syndrom, což je potenciálně život ohrožující stav (viz body 4.4 a 4.8).

- Ostatní látky působící tlumivě na CNS, jako jsou deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii), barbituráty, benzodiazepiny, ostatní anxiolytika, hypnotika, sedativní antidepresiva, sedativní antihistaminika, neuroleptika, centrálně působící antihypertenziva, thalidomid a baklofen.

Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Zvyšují riziko respirační deprese, která může být v případě předávkování fatální.

Současné užívání přípravku Zaldiar s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzi, hluboké sedaci, kómatu nebo úmrtí.

Poruchy bdělosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.

- Sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:  
Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).
- Je-li přípravek Zaldiar podáván současně s látkami warfarinového typu, jsou vhodná pravidelná vyšetření protrombinového času z důvodu jeho možného prodloužení.
- Jiné látky, známé jako inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol a erythromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demethylaci) a také pravděpodobně metabolismus aktivních O-demethylovaných metabolitů. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.
- Tramadol může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u těchto léků: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklická antidepresiva, antipsychotika a další léčivé přípravky snižující práh pro vznik křečí (jako např. bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol).
- Rychlost absorpce paracetamolu může být zvýšena metoklopramidem nebo domperidonem a absorpci snižuje kolestyramin.
- V omezeném množství studií zvyšovalo pre- a pooperační podání antiemetika 5-HT3 antagonisty ondansetronu potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### ***Těhotenství:***

Přípravek Zaldiar je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, proto nemá být během těhotenství užíván.

- Informace vztahující se k paracetamolu:  
Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na fet/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.
- Informace vztahující se k tramadolu:  
Nejsou k dispozici dostatečné údaje k vyhodnocení bezpečnosti užití tramadolu u těhotných žen. Tramadol podaný před nebo během porodu neovlivňuje kontraktilitu dělohy. U novorozenců může vyvolat změny v dechové frekvenci, jež však obvykle nejsou klinicky významné. Dlouhodobé užívání během těhotenství může u novorozenců po porodu v důsledku vzniku návyku vést k příznakům z vysazení.

**Kojení:**

Přípravek Zaldiar je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, proto se nemá užívat během kojení.

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užitá matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojené dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užitá matkou upravené dle hmotnosti matky. Z toho důvodu není vhodné tramadol užívat během kojení nebo je třeba kojení během léčby tramadolem přerušit. Po jedné dávce tramadolu není obvykle nutné kojení přerušit.

**Fertilita:**

Publikované studie na potkaních naznačují nepříznivý vliv tramadolu na sexuální a testikulární funkce samců (viz bod 5.3).

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jinými látkami působícími tlumivě na CNS. Pokud tyto účinky vyvolává, pacient nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastější nežádoucí účinky vyskytující se u více než 10 % pacientů v klinických studiích s kombinací paracetamol/tramadol jsou: nauzea, závratě a somnolence.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle následující následující konvence:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle jejich klesající závažnosti.

**Poruchy metabolismu a výživy:**

*Není známo:* hypoglykémie, metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

**Psychiatrické poruchy:**

*Časté:* stavy zmatenosti, změny nálady, úzkost, nervozita, euforie, porucha spánku

*Méně časté:* deprese, halucinace, noční můry

*Vzácné:* delirium, vznik závislosti

**Poruchy nervového systému:**

*Velmi časté:* závratě, somnolence

*Časté:* bolest hlavy, třes

*Méně časté:* mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie

*Vzácné:* ataxie, konvulze, synkopa

*Není známo:* porucha řeči, serotoninový syndrom

**Poruchy oka:**

*Vzácné:* rozmazané vidění, mióza

*Není známo:* mydriáza

**Poruchy ucha a labyrintu:**

*Méně časté:* tinitus

#### Srdeční poruchy:

*Méně časté:* palpitace, tachykardie a arytmie

#### Cévní poruchy:

*Méně časté:* hypertenze, návaly horka

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

*Méně časté:* dyspnoe

*Není známo:* škytavka

#### Gastrointestinální poruchy:

*Velmi časté:* nauzea

*Časté:* zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolest břicha, dyspepsie, flatulence

*Méně časté:* dysfagie, meléna

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

*Časté:* hyperhidróza, pruritus

*Méně časté:* kožní reakce (např. vyrážka, kopřivka)

#### Poruchy ledvin a močových cest:

*Méně časté:* albuminurie, poruchy močení (dysurie, retence moči)

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

*Méně časté:* zimnice, bolest na hrudi

#### Vyšetření:

*Méně časté:* vzestup jaterních aminotransferáz

#### Postmarketingové sledování:

*Velmi vzácné:* abúzus

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Léková závislost

Opakované užívání přípravku Zaldiar, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti.

Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

##### Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

Ačkoli nebyly popsány v průběhu klinických studií, nelze vyloučit výskyt následujících nežádoucích účinků, které jsou spojeny s podáním tramadolu nebo paracetamolu izolovaně.

#### **TRAMADOL:**

- Ortostatická hypotenze, bradykardie, kolaps.
- V postmarketingových studiích tramadolu bylo ve vzácných případech zaznamenáno ovlivnění účinku warfarinu, včetně prodloužení protrombinového času.
- Vzácně ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ): alergické reakce s respiračními příznaky (např. dušnost, bronchospasmus, sípavé dýchání, angioneurotický edém) a anafylaxe.
- Vzácně ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ): změny chuti k jídlu, svalová slabost a respirační deprese.
- Po podávání tramadolu se mohou objevit také nežádoucí účinky na psychiku, jejichž intenzita a povaha mohou být u jednotlivých pacientů rozdílné (závisejí na osobnosti a délce léčby). Ty zahrnují změny nálady (obvykle euforie, někdy dysforie), změny v aktivitě (obvykle snížení aktivity, občas zvýšení), změny poznávacích a smyslových funkcí (např. rozhodovací schopnost, poruchy vnímání).



- Byla popsána exacerbace astmatu, ačkoli kauzální vztah nebyl stanoven.
- Mohou se objevit abstinenci příznaky podobné těm, které jsou popsány po přerušení užívání opioidů, jako jsou: agitovanost, úzkost, nervozita, insomnie, hyperkineze, třes a gastrointestinální příznaky. Další příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány po náhlém přerušení podávání tramadol-hydrochloridu, byly: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestzie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky.

### **PARACETAMOL:**

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ačkoli se může objevit precitlivělost včetně kožní vyrážky. Byly popsány případy krevní dyskrasie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypoprotrombinemie při současném podávání s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.
- Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, exematózní pustulóza).

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Přípravek Zaldiar obsahuje fixní kombinaci léčivých látek. V případě předávkování se mohou objevit známky a příznaky toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

Byl hlášen také serotoninový syndrom.

### *Příznaky spojené s předávkováním tramadolem:*

V zásadě lze očekávat v případě intoxikace tramadolem příznaky podobné těm, které způsobují ostatní centrálně působící analgetika (opioidy). Mezi ně patří především míoza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, konvulze a respirační deprese, která může vyústit až v zástavu dýchání.

### *Příznaky spojené s předávkováním paracetamolem:*

Riziko intoxikace hrozí hlavně u malých dětí. V průběhu prvních 24 hodin jsou příznaky předávkování paracetamolem: bledost, nauzea, zvracení, nechutenství a bolest břicha. Poškození jater se může objevit za 12-48 hodin po podání. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. V případě masivního předávkování selhání jater může vést k rozvoji encefalopatie, kómatu a úmrtí. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou se může rozvinout dokonce i v případě chybění těžkého jaterního poškození. Byly popsány případy arytmií a pankreatitidy.

Poškození jater je u dospělých možné po požití 7,5 – 10 g nebo většího množství paracetamolu.

Předpokládá se irreverzibilní vazba nadměrného množství toxických metabolitů (normálně odbourávaných glutathionem, je-li paracetamol užíván v normálních dávkách) na jaterní tkáň.

### *Záchranná léčba:*

- Okamžitý převoz na specializované oddělení.
- Udržování respiračních a oběhových funkcí.
- Před zahájením léčby je nutné co nejdříve odebrat krev ke stanovení plazmatické koncentrace paracetamolu a tramadolu a provedení jaterních testů.
- Jaterní testy je nutné provést okamžitě po předávkování a opakovat po 24 hodinách. Obvykle dochází ke zvýšení hladiny jaterních enzymů (ALT, AST), které se normalizují po jednom až dvou týdnech.
- Je nutné vyprázdnit žaludek vyvoláním zvracení (je-li pacient při vědomí) nebo výplachem žaludku.

- Podpůrná opatření, jako je zajištění volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; v případě útlumu dýchání se může použít naloxon; při křečích lze podat diazepam
- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem Zaldiar pomocí samotné hemodialýzy nebo hemofiltrace není k detoxikaci vhodná.

Základním předpokladem pro zvládnutí předávkování paracetamolem je okamžitá léčba. I v případě, kdy nejsou přítomny klinicky signifikantní časné příznaky, pacient musí být co nejrychleji dopraven do nemocnice k zajištění okamžité lékařské péče, a u každého dospělého či dospívajícího, který požil v průběhu posledních 4 hodin 7,5 nebo více gramů paracetamolu nebo u kteréhokoli dítěte, které požilo  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu v posledních 4 hodinách, musí být proveden výplach žaludku. Koncentrace paracetamolu má být změřena za více než 4 hodiny od předávkování, aby bylo možné vyhodnotit riziko rozvoje poškození jater (za použití nomogramu pro předávkování paracetamolem). Perorální podání methioninu nebo i.v. podání N-acetylcysteinu (NAC) může mít příznivý efekt při podání do 48 hodin od předávkování, a proto může být nezbytné. Intravenózní podání NAC je nejúčinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování, ale NAC se musí podat i v případě, že léčba začne později než za 8 hodin, a podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba NAC musí být zahájena okamžitě při podezření na masivní předávkování. Musí být rovněž dostupná podpůrná opatření.

Bez ohledu na množství požitého paracetamolu musí být perorální nebo i.v. léčba antidotem paracetamolu, tj. N-acetyl cysteinem, zahájena co nejdříve, nejlépe v průběhu 8 hodin od předávkování.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidní analgetika (anodyna), opioidní analgetika v kombinaci s neopiodními analgetiky

ATC kód: N02AJ13

#### ANALGETIKA

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidních receptorů, s vyšší afinitou k receptorům  $\mu$ . Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání norepinefrinu v neuronech a posílení uvolňování serotoninu. Tramadol má také antitusický účinek. Na rozdíl od morfinu nemá žádný tlumivý účinek na respiraci v širokém rozpětí terapeutických dávek. Stejně tak nemění gastrointestinální motilitu. Kardiovaskulární účinky jsou obecně slabé. Účinnost tramadolu se uvádí mezi 1/10 a 1/6 účinku morfinu.

Přesný mechanismus analgetických vlastností paracetamolu není znám, pravděpodobně zahrnuje účinky centrální a periferní.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol je aplikován ve formě racemické směsi a obě formy tramadolu [+] a [-] i jeho metabolitu M1 jsou prokazatelné v krvi. Ačkoli se tramadol po podání rychle vstřebává, jeho absorpce je pomalejší (a jeho biologický poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání tablety kombinace tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) jsou maximální plazmatické koncentrace 64,3/55,5 ng/ml [(+) – tramadol/(-) – tramadol] a 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamol) dosaženy za 1,8 hodiny [(+)-tramadol/(-)-tramadol], respektive za 0,9 hodiny (paracetamol). Střední eliminační poločasy  $t_{1/2}$  jsou 5,1/4,7 hodin [(+) – tramadol/(-) – tramadol] a 2,5 hodiny (paracetamol).

Ve farmakokinetických studiích s jednorázovým i opakovaným perorálním podáním přípravku Zaldiar zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné signifikantní změny kinetických parametrů jednotlivých léčivých látek ve srovnání s použitím léčivých látek samostatně.

#### *Absorpce:*

Po perorálním podání se racemický tramadol rychle a téměř úplně vstřebá. Střední absolutní biologická

dostupnost jednotlivé dávky 100 mg je přibližně 75 %. Při opakovaném podání biologická dostupnost stoupá a dosahuje přibližně 90 %.

Po podání přípravku Zaldiar je perorální absorpce paracetamolu rychlá a téměř úplná a odehrává se převážně v tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace paracetamolu je dosaženo během 1 hodiny a není ovlivněna současným podáním tramadolu.

Perorální podání přípravku Zaldiar současně s jídlem neovlivňuje signifikantně maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu, tudíž přípravek Zaldiar může být podáván nezávisle na jídle.

#### *Distribuce:*

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ( $V_{d\beta} = 203 \pm 40$  litrů). Na proteiny plazmy se váže asi 20 %. Zdá se, že paracetamol je široce distribuován do tkání s výjimkou tkáně tukové. Jeho distribuční objem je přibližně 0,9 l/kg. Relativně malá část (přibližně 20 %) paracetamolu je vázána na bílkoviny plazmy.

#### *Biotransformace:*

Tramadol je po perorálním podání extenzivně metabolizován. Přibližně 30% dávky je v nezměněném stavu vyloučeno močí, zatímco 60 % se vylučuje ve formě metabolitů.

Tramadol je metabolizován O-demetylací (katalyzátorem je enzym CYP2D6) na M1 metabolity, a N-demetylací (katalyzátor je enzym CYP3A) na M2 metabolity. M1 je poté metabolizován N-demetylací a konjugací s glukuronovou kyselinou. Eliminační poločas metabolitu M1 je 7 hodin. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti, které jsou silnější než u původního léku. Plazmatické koncentrace metabolitu M1 jsou několikrát nižší než koncentrace tramadolu a jejich podíl na klinickém účinku se pravděpodobně opakovaným podáním nemění.

Paracetamol je metabolizován hlavně v játrech prostřednictvím dvou základních jaterních metabolických cest: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Posledně jmenovaná může být rychle saturována při dávkách překračujících terapeutické. Malá část (méně než 4 %) je metabolizována cytochromem P450 na aktivní metabolit (N-acetylbenzochinamid), který je za normálních podmínek rychle detoxikován glutathionem a vyloučen do moči po konjugaci s cysteinem a merkaptopurinovou kyselinou. Avšak v případě masivního předávkování je množství tohoto metabolitu zvýšeno.

#### *Eliminace:*

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. Poločas paracetamolu je u dospělých přibližně 2-3 hodiny. Kratší je u dětí a lehce prodloužený u novorozenců a u pacientů s cirhózou. Hlavním mechanismem vylučování paracetamolu je tvorba glukuronidových a sulfátových konjugátů, která závisí na výši dávky. Méně než 9 % paracetamolu je vyloučeno v nezměněné formě močí. Při renální insuficienci je poločas obou složek prodloužen.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Konvenční studie s paracetamolem, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

K vyhodnocení kancerogenních a mutagenních účinků a vlivu na fertilitu nebyly pro fixní kombinaci (tramadol/paracetamol) provedeny žádné specifické preklinické studie.

U mláďat potkanů, kterým byla perorálně podávána fixní kombinace tramadol/paracetamol, nebyly zaznamenány žádné teratogenní účinky vztahující se k přípravku.

Kombinace tramadol/paracetamol byla u potkanů při dávce toxické pro samici (50/434mg/kg tramadol/paracetamol), tj. 8,3násobku maximální terapeutické dávky pro člověka, toxická pro embryo a plod. Teratogenní účinek při této dávce nebyl pozorován. Embryonální a fetální toxicita se projevuje nižší tělesnou hmotností plodu a zvýšeným výskytem nadpočetných žebírek. Nižší dávky, méně toxické

pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nebyly provázeny embryonální a fetální toxicitou.

Výsledky klasických testů mutagenity neprokázaly možné riziko genotoxicity pro člověka při užívání tramadolu.

Podle výsledků testů kancerogenity nelze usuzovat na možné riziko podávání tramadolu u člověka.

Studie velmi vysokých dávek na zvířatech ukazují, že tramadol v dávkách toxických pro samici měl vliv na organogenezi, osifikaci a neonatální mortalitu. Fertilita, reprodukční schopnost a vývoj potomků nebyly ovlivněny. Tramadol prostupuje placentou.

V toxikologických studiích požadovaných pro registraci nebyla ovlivněna fertilita samců ani samic. Publikované studie na potkanech naznačují nepříznivý vliv tramadolu na sexuální a testikulární funkce samců, což může mít za následek zhoršení fertility.

Doplňující studie neprokázaly v terapeutických dávkách. (tj. netoxických dávkách) žádný signifikantní genotoxický efekt paracetamolu.

Dlouhodobé studie na potkanech a myších neprokázaly žádné signifikantní riziko kancerogenity u paracetamolu podávaného v dávkách, které nejsou hepatotoxické.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:* celulosový prášek, předbobtnalý škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva tablety:* potahová soustava OPADRY YS-1-6382G žlutá (hypromelosa 2910/3 a hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E 171), makrogol 400, žlutý oxid železitý (E 172), polysorbát 80), karnaubský vosk.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednodávkový perforovaný blistr (papír/PET/Al-PVC bílý neprůhledný).

*Velikost balení*

2, 10, 20, 30, 40, 50, 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG, Stadastraße 2-18, Bad Vilbel, D-61118, Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

65/237/02-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 9. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 2. 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

19. 8. 2025