

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg tramadólíum-chloridu a 650 mg paracetamolu.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Slabo žltkasto-hnedé oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s rozmermi 18×9 mm, polomer 8 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov.

Použitie Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí a dospievajúci (12 roční a starší)*

Použitie Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu.

Dávka sa má nastaviť individuálne podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti u pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia účinná dávka analgézie.

Odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg. Ak je to potrebné, môžu byť podané ďalšie dávky, neprekračujúc 4 tablety za deň (ekvivalent 300 mg tramadólíum-chloridu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je striktne nevyhnutné (pozri časť 4.4). Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba Tramadolom/Paracetamolom Zentiva 75 mg/650 mg, potom

je potrebné starostlivé a pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je nevyhnutné pokračovanie liečby.

#### *Pediatrická populácia*

U detí mladších ako 12 rokov sa účinné a bezpečné použitie Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg nestanovovalo. Preto sa liečba tejto populácie neodporúča.

#### *Starší pacienti*

Úprava dávky obvykle nie je potrebná u pacientov do 75 rokov bez klinických prejavov pečenej alebo obličkovej nedostatočnosti. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to potrebné, môže sa interval medzi dávkami predĺžiť podľa potrieb pacienta.

#### *Porucha funkcie obličiek/dialýza*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie intervalu medzi dávkami podľa potrieb pacienta.

Vzhľadom na prítomnosť tramadolu sa užívanie lieku Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg neodporúča pacientom so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 10 ml/min). V prípade stredne závažnej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu medzi 10 - 30 ml/min) by mal byť dávkovací interval predĺžený na 12 hodín.

Pretože eliminácia tramadolu hemodialýzou alebo hemofiltráciou je veľmi pomalá, po dialýze zvyčajne nie je potrebné podávať ďalšiu dávku na udržanie analgetického účinku.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obsah paracetamolu sa Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg nesmie podávať pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.3).

#### *Ciele liečby a prerušenie liečby*

Pred začatím liečby liekom Tramadol/Paracetamol Zentiva, 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).

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Filmom obalené tablety sa musia prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi.
- Použitie u pacientov, 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 vo veku 12 rokov a starších sa nesmie prekročiť maximálna denná **dávka 4 tablety Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg. Aby sa zabránilo neúmyselnému** predávkovaniu, pacienti majú byť upozornení, aby neprekračovali odporúčanú dávku a aby súbežne neužívali iné lieky s obsahom paracetamolu (vrátane voľnopredajných liekov) alebo tramadolium-chloridu bez toho, aby sa o tom poradili so svojím lekárom.

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg sa neodporúča pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min).

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg sa nemá používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Riziko predávkovania paracetamolom je vyššie u pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene. V stredne ťažkých prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg sa neodporúča pri ťažkej respiračnej insuficiencii. Tramadol nie je vhodný ako náhrada u pacientov závislých na opioidoch. Tramadol, hoci je agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.

U pacientov liečených tramadolom náchylných ku kŕčom alebo užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, obzvlášť selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká, boli zaznamenané kŕče. Pacienti s epilepsiou kontrolovanou liečbou alebo pacienti náchylní ku kŕčom sa majú liečiť Tramadolom/Paracetamolom Zentiva 75 mg/650 mg iba v nevyhnutných prípadoch. Kŕče sa pozorovali u pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach. Riziko sa môže zvyšovať pri dávkach tramadolu prekračujúcich hornú hranicu odporúčanej dávky.

Súbežné užívanie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufin, buprenorfin, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

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

*Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky*  
Súbežné užívanie Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká je súbežné predpisovanie týchto sedatív vyhradené pre pacientov, v prípade ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. V prípade rozhodnutia predpísať liek Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg súbežne so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a liečba má trvať čo najkratšie.

Pacientov je nutné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

#### *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 zväzťe 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.

### *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 zväziť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

### *Metabolizácia CYP2D6*

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

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

<b>Populácie</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
Africká/Etiópska	29
Afroamerická	3.4 – 6.5
Ázijská	1.2 – 2
Kaukazská	3.6 – 6.5
Grécka	6.0
Maďarská	1.9
Severoeurópska	1 – 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:*

Tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD) sa môže rozvinúť pri opakovanom podávaní opioidov ako je Tramadol/Paracetamol Zentiva. Opakované užívanie lieku Tramadol/Paracetamol Zentiva môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie lieku Tramadol/Paracetamol Zentiva 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 Tramadol/Paracetamol Zentiva 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 objavia, 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.

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné použitie je kontraindikované s:

##### *Neselektívnymi inhibítormi MAO*

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

##### *A-selektívnymi inhibítormi MAO*

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

##### *B-selektívnymi inhibítormi MAO*

Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

Pri súbežnej liečbe inhibítormi MAO sa musí urobiť pred liečbou tramadolom dvojtýždňový odklad.

Neodporúča sa súbežné použitie s:

##### *Alkoholom*

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

Účinok na bdelosť môže spôsobiť, že vedenie vozidiel a obsluha strojov môžu byť nebezpečné.

Treba sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

##### *Karbamazepínom a inými induktormi enzýmov*

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

##### *Agonistami/antagonistami opioidov (buprenorfín, nalbufín, pentazocín)*

Zníženie analgetického účinku kompetitívnou blokádou receptorov s rizikom výskytu abstinenčného syndrómu.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť:

Tramadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť potenciál vzniku kŕčov pre selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), tricyklické antidepresíva, antipsychotiká a iné lieky na zníženie prahu kŕčov (ako buproprión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).

Súbežná terapeutická dávka tramadolu a sérotonínergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), triptány, tricyklické antidepresíva a mirtazapín môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

*Iné deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučnej liečby), barbituráty.*  
Zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť v prípade predávkovania fatálne.

*Iné lieky tlmiace centrálny nervový systém, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusík a substitučnej liečby), barbituráty, benzodiazepíny, iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepressíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálnie pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén.*

Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže spôsobiť, že vedenie vozidiel a obsluha strojov môžu byť nebezpečné.

*Sedatíva, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky*

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a úmrtia v dôsledku aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie lieku Tramadol/Paracetamol Zentiva s gabapentinoïdmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokoj sedácii, kóme alebo smrti.

Vzhľadom k hláseným prípadom zvýšeného INR sa odporúča pravidelná kontrola protrombínového času pri podávaní Tramadolu/Paracetamolu Zentiva 75 mg/650 mg súbežne s antagonistami vitamínu K (látkami warfarínového typu).

*Iné lieky inhibujúce CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetylácia), pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmal.*

Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže zvýšiť metoklopramid alebo domperidón. Absorpciu môže znížiť cholestyramín.

V obmedzenom počte štúdií pred- alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT<sub>3</sub> antagonistu *ondansetrónu* vzrástla potreba tramadólum-chloridu u pacientov s pooperačnými bolesťami.

Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Keďže je Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať v gravidite.

### *Paracetamol*

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky.

### *Tramadol*

Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, keďže nie je dostatok dôkazov pre hodnotenie bezpečnosti tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred a počas pôrodu nemá vplyv na sťahy matrice. U novorodencov môže vyvolať zmeny v rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Dlhotrvajúca liečba počas gravidity môže viesť k príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

### Dojčenie

Keďže je Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia.

### *Paracetamol*

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje o paracetamole nie sú dôvodom pre jeho kontraindikáciu počas dojčenia u žien užívajúcich jednozložkové lieky obsahujúce iba paracetamol.

### *Tramadol*

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

### Fertilita

Postmarketingové sledovanie nenaznačuje účinok tramadolu na plodnosť.

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na plodnosť. Žiadna štúdia posudzujúca vplyv kombinácie tramadolu a paracetamolu na plodnosť nebola vykonaná.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tramadol môže spôsobovať ospalosť alebo závraty, ktoré môžu byť zosilnené alkoholom alebo inými látkami tlmiacimi CNS. Ak je pacient takto ovplyvnený, nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v klinických štúdiách uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadol boli nauzea, závraty a ospalosť, a boli pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ );

Neznáme (z dostupných údajov).

### *Poruchy metabolizmu a výživy:*

- Neznáme: hypoglykémia.

### *Psychické poruchy:*

- Časté: stav zmätenosti, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, euforická nálada), poruchy spánku.
- Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory.
- Zriedkavé: lieková závislosť, delírium.

### *Post marketingové sledovanie*

- Veľmi zriedkavé: zneužitie lieku.

### *Poruchy nervového systému:*

- Veľmi časté: závraty, ospalosť.
- Časté: bolesti hlavy, chvenie.
- Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia.
- Zriedkavé: ataxia, kŕče, synkopa, porucha reči.
- Neznáme: sérotonínový syndróm (pozri časti 4.4 a 4.5).

### *Poruchy oka:*

- Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza, mydriáza.

*Poruchy ucha a labyrintu:*

- Menej časté: tinnitus.

*Poruchy srdca a srdcovej činnosti:*

- Menej časté: palpitácie, tachykardia, arytmia.

*Poruchy ciev:*

- Menej časté: hypertenzia, návaly tepla

*Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:*

- Menej časté: dýchavičnosť (dyspnoe).
- Neznáme: štikútka.

*Poruchy gastrointestinálneho traktu:*

- Veľmi časté: nauzea.
- Časté: vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia (plynatosť).
- 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: albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a retencia moču).

*Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:*

- Menej časté: triaška, bolesť na hrudníku.

*Laboratórne a funkčné vyšetrenia:*

- Menej časté: zvýšenie pečeňových transamináz.

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.
- 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 vysadenia, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: motorický nepokoj, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli aj nasledovné iné symptómy, keď sa tramadólum-chlorid náhle prestal užívať: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinnitus a neobvyklé CNS symptómy.

**Paracetamol**



- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa krvné dyskrázie, vrátane trombocytopenie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahovali k paracetamolu.
- Neznáme: hemolýza u pacientov s pre-existujúcou závažnou hemolytickou anémiou alebo deficitom glukózo 6-fosfát-dehydrogenázy.
- Anafylaktický šok a angioedém boli hlásené s frekvenciou neznámou.
- Niekoľko hlásení naznačuje, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií (Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, exantematózna pustulóza).

#### Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Tramadol/Paracetamol Zentiva 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).

#### 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**

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania, príznaky môžu zahŕňať znaky a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv.

#### Príznaky

##### *Tramadol*

V zásade možno očakávať, že príznaky intoxikácie tramadolom budú podobné ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Tieto zahŕňajú predovšetkým miónu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm (pozri časti 4.4., 4.5 a 4.8).

##### *Paracetamol*

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. Predpokladá sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne dostatočne detoxikované glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečňové tkanivo.

#### Pohotovostná akútna liečba:

- Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.
- Udržiavanie 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 pečňových testov.
- Pečňové testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizuje.
- Vyprázdnenie žalúdka vyvolaním vracania (ak je pacient pri vedomí) buď podráždením alebo výplachom žalúdka.

- Zavedenie podporných opatrení, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a kardiovaskulárnej funkcie; na odvrátenie dychového útlmu sa má použiť naloxón; kŕče sa môžu potlačiť diazepamom.
- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Preto liečba akútnej intoxikácie Tramadolom/Paracetamolom Zentiva 75 mg/650 mg samotnou hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je vhodná na detoxikáciu.

Okamžitá liečba je pri predávkovaní paracetamolom nevyhnutná. 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  $\geq 150$  mg/kg paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, musí podstúpiť výplach žalúdka. Koncentrácie paracetamolu v krvi sa musia merať neskôr ako 4 hodiny po predávkovaní, aby bolo možné určiť riziko rozvoja poškodenia pečene (pomocou normogramu predávkovania paracetamolom). Môže byť nutné podať perorálne metionín alebo intravenózne N-acetylcysteín (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok najmenej do 48 hodín po predávkovaní. Podávanie intravenózneho N-acetylcysteínu (NAC) je najprospernejšie, keď sa začne do 8 hodín od užitia nadmernej dávky. NAC sa má podať aj vtedy, ak od predávkovania uplynulo viac ako 8 hodín a v jeho podávaní sa má pokračovať po celú dobu liečby. Liečba NAC musí začať ihneď, ak je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na udávané množstvo požitého paracetamolu sa musí čo najrýchlejšie podať perorálne alebo intravenózne antidotum paracetamolu, NAC, pokiaľ možno do 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  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidných receptorov s vyššou afinitou k  $\mu$  receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalinu a zlepšenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. Na rozdiel od morfinu nemá široký rozsah analgetických dávok tramadolu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je vo všeobecnosti slabý. Predpokladá sa, že účinok tramadolu zodpovedá jednej desatine až jednej šestine účinku morfinu.

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

Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg je zaradený ako analgetikum II. stupňa vo WHO rebríčku bolesti a má sa užívať podľa odporúčenia lekára.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol sa podáva v racemickej forme a formy [-] a [+] 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 dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadolu/(-) tramadolu] a 4,2  $\mu$ g/ml (paracetamolu) po 1,8 hodinách [(+) tramadolu/(-) tramadolu] a po 0,9 hodinách (paracetamolu). Priemerné eliminačné polčasy  $t_{1/2}$  sú 5,1/4,7 hodín [(+) tramadolu/(-) tramadolu] a 2,5 hodín (paracetamolu).

Počas farmakokinetických štúdií neboli po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/650 mg zdravým dobrovoľníkom zaznamenané žiadne klinicky významné zmeny kinetických parametrov oboch liečiv v porovnaní s parametrami pozorovanými pri užívaní jednotlivých liečiv samostatne.

#### Absorpcia

Racemický tramadol 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 tramadolu/paracetamolu, je absorpcia paracetamolu rýchla a skoro úplná, a prebieha prevažne v tenkom čreve. Maximálne plazmatické koncentrácie paracetamolu sa dosiahnu za hodinu a nie sú ovplyvnené súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie tramadolu/paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu alebo rozsah absorpcie či tramadolu alebo paracetamolu, takže Tramadol/Paracetamol Zentiva 75 mg/650 mg 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 v širokej miere distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 0,9 l/kg. Relatívne malá časť (~ 20 %) paracetamolu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Tramadol je po perorálnom podaní rozsiahle metabolizovaný. Okolo 30 % dávky sa vylučuje močom v nezmenenom stave, zatiaľ čo 60 % dávky sa vylučuje vo forme metabolitov.

Tramadol je metabolizovaný *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. 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. 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 podiel na klinickom účinku sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni dvomi hlavnými hepatálnymi cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá cesta sa môže rýchlo saturovať vyššími ako terapeutickými dávkami. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje cez cytochróm P450 na aktívny medziprodukt (*N*-acetylbenzochinónimín), ktorý sa za normálnych podmienok použitia rýchlo detoxikuje redukovaným glutatiónom a po konjugácii na cysteín a kyselinu merkaptánovú sa vylučuje močom. 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 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 tramadol/paracetamol) 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 tramadolu pre ľudí.

Štúdie s tramadolom na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývoj orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s maternotoxicitou. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza cez placentu. Po perorálnom podaní tramadolu sa v dávkach až do 50 mg/kg u samcov potkanov a až do 75 mg/kg u samíc potkanov nepozoroval účinok na fertilitu.

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 nehepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

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

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**

mikrokryštalická celulóza (E460)  
povidón K-25 (E1201)  
kukuričný škrob  
škrob, predželatínovaný (kukuričný)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
stearát horečnatý (E572)  
mastenec  
hypromelóza  
polyetylén glykol  
žltý oxid železitý (E172)  
hnedý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale, na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biely nepriehľadný blister PVC/PVDC/Al, škatuľka

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 60 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k. s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praha 10  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

65/0195/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. novembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024