

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zaldiar Effervescens 37,5 mg/325 mg šumivé tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna šumivá tableta obsahuje tramadoli hydrochloridum 37,5 mg a paracetamolium 325 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna šumivá tableta obsahuje 179,3 mg sodíku (ve formě natrium-dihydrogen-citrátu, hydrogenuhličitanu sodného, sodné soli sacharinu sodného a sodíku obsaženého v pomerančovém aroma a oranžové žluti).

Jedna šumivá tableta obsahuje 0,4 mg oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Šumivá tableta.

Téměř bílé až světle růžové kulaté ploché tablety s barevnými skvrnami, se zkosenými hranami a o průměru 20 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití přípravku Zaldiar Effervescens má být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední 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 šumivé tablety přípravku Zaldiar Effervescens (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 (to odpovídá 300 mg tramadol-hydrochloridu a 2600 mg paracetamolu).

Interval mezi jednotlivými dávkami nemá být kratší než 6 hodin.

Přípravek Zaldiar Effervescens 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 Effervescens nebyla u dětí do 12 let stanovena.

U této skupiny populace se proto léčba nedoporučuje.

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.

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 Effervescens podáván pacientům se závažnou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Šumivé tablety se rozpustí ve sklenici pitné vody.

Cíle léčby a její ukončení

Před zahájením léčby přípravkem Zaldiar Effervescens 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 Effervescens nesmí být podáván pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO, případně do 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5),
- závažná insuficience 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 Effervescens překročena. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, má být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a že nemá současně užívat jiné přípravky

obsahující paracetamol (včetně volně prodejného) nebo tramadol bez porady s lékařem.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí být přípravek Zaldiar Effervescens podáván (viz bod 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 Effervescens se nedoporučuje při těžké respirační insuficienci.

Tramadol není vhodný k substituční léčbě pacientů závislých na opioidech. Tramadol je sice agonistou opioidů, ale nepotlačuje abstinenci 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 Effervescens 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 (nalbufin, 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 útluhu, 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 vedl z důvodu obstrukční spánkové apnoe ke vzácným, avšak život ohrožujícím nežádoucím příhodám. Při podávání tramadolu dětem k úlevě od pooperační bolesti je nutné dbát mimořádné opatrnosti a je nutné pečlivé 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 Zalciar Effervescens pacientům s kraniálním traumatem, pacientům náchylným ke křečím, s poruchami žlučového traktu, v šokovém stavu, s poruchou stavu 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 krátkodobé léčbě se mohou objevit abstinенční příznaky podobné těm, které byly zaznamenány při odnětí opiátů (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 Effervescens 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 Effervescens 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 Effervescens, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Opakované užívání přípravku Zaldiar Effervescens 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 Effervescens 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 Effervescens 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. předčasně 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

Oranžová žluť E 110 může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje 179,3 mg sodíku v jedné šumivé tabletě, což odpovídá 8,97 % doporučeného maximalního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku (8 šumivých tablet) odpovídá 72 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO.

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, případně až kóma.
- Selektivní inhibitory MAO-A
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO.
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, případně až kóma.

- Selektivní inhibitory MAO-B
Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, hyperhidróza, třes, stavy zmatenosti, případně až kóma.

V případě 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 motorových 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 koncentrace tramadolu v plazmě.
- Agonisté-antagonisté opioidů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)
Redukce analgetického efektu kompetitivní blokádou 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, talidomid a baklofen.
Tyto léky mohou prohloubit centrální útlum. Zvyšují riziko respirační deprese, která může být v případě předávkování fatální.

Současné užívání přípravku Zaldiar Effervescens s gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin) může vést k respirační depresi, hypotenzii, 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 Effervescens podáván současně s látkami warfarinového typu, jsou vhodná pravidelná vyšetření protrombinového času z důvodu jeho možného prodloužení.
- Jiné léky 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 ondasteronu potřebu tramadolu u pacientů s pooperační bolestí.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zelména 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 Effervescens 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 fetoneonatalní 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 užívání 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 Effervescens je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, proto se nemá užívat během kojení.

Přibližně 0,1 % dávky tramadolu užití matkou se vylučuje do mateřského mléka. Užije-li matka perorální denní dávku až do 400 mg, požije kojene dítě bezprostředně po porodu střední dávku tramadolu odpovídající 3 % dávky užití 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 údaje naznačují u hlodavců 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. Pacient, u kterého se tyto účinky vyskytly, nesmí řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky, vyskytující se u více než 10 % pacientů v klinických studiích s kombinací paracetamolu s tramadolem 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: četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit

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

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hypoglykemie, metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

Psychiatrické poruchy:

Časté: stavy zmatenosti, změny nálady, úzkost, nervozita, euforie, poruchy spánku

Méně časté: deprese, halucinace, noční můry

Vzácné: delirium, vznik závislosti.

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: somnolence, závratě

Časté: bolest hlavy, třes

Méně časté: mimovolní svalové kontrakce, parestezie, amnézie

Vzácné: konvulze, ataxie, 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, arytmie, tachykardie.

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, svědění

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 Effervescens, 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. Dalšími příznaky, které byly velmi vzácně pozorovány po náhlém přerušení podávání tramadolu, byly: panické záchvaty, těžké úzkostné stavy, halucinace, parestezie, tinitus a neobvyklé CNS příznaky.

PARACETAMOL:

- Nežádoucí účinky vyvolané paracetamolem jsou vzácné, ačkoli se může objevit

přecitlivělost včetně kožních vyrážek. Byly popsány případy krevní dyskrázie včetně trombocytopenie a agranulocytózy, ne však nutně v kauzálním vztahu k paracetamolu.

- 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 Effervescens 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 případě intoxikace tramadolem lze v zásadě očekávat 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 až 48 hodin po podání. Mohou se objevit abnormality metabolismu glukosy a metabolická acidóza. V případě masivního předávkování může dojít k selhání jater s následným rozvojem encefalopatie, ke kómatu a úmrtí. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrozou se může rozvinout dokonce i bez těžkého jaterního poškození. Byly popsány případy arytmií a pankreatitidy.

U dospělých může dojít k poškození jater po požití 7,5 až 10 g nebo většího množství paracetamolu.

Předpokládá se ireverzibilní vazba nadměrného množství toxických metabolitů (běžně odbourávaných prostřednictvím glutathionu, 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 koncentrace paracetamolu a tramadolu v plazmě 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.
- Podpurná opatření, jako je zajištění volné průchodnosti dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; v případě útlumu dýchání se může použít naloxon; při křečích lze podat diazepam.

- Eliminace tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Léčba akutní intoxikace přípravkem Zaldiar Effervescens pomocí samotné hemodialýzy nebo hemofiltrace proto není k detoxikaci vhodná.

Základním předpokladem pro zvládnutí předávkování paracetamolem je okamžitá léčba. I v případě, že nejsou přítomny klinicky významné 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, a u každého dítěte, které v posledních 4 hodinách požílo ≥ 150 mg/kg paracetamolu, musí být proveden výplach žaludku. Koncentrace paracetamolu má být změřena po více než 4 hodinách od předávkování, aby bylo možné vyhodnotit riziko rozvoje poškození jater (za použití nomogramu pro předávkování paracetamolem). Perorální podání methioninu nebo intravenózního podání N-acetylcysteinu (NAC) může mít příznivý efekt při podání nejméně do 48 hodin od předávkování, a proto může být nezbytné. Intravenózní NAC je účinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování, ale N-acetylcystein 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 intravenózní léčba antidotem paracetamolu, tj. N-acetylcysteinem, zahájena co nejdříve, nejlépe do 8 hodin od předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: N02AJ13

ANALGETIKA

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista μ , δ a κ opioidových receptorů s vyšší afinitou k receptorům μ . Dalšími mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání norepinefrinu v neuronech a posílení uvolňování serotoninu. Tramadol má také antitusický efekt. 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. Tramadol se sice po podání rychle vstřebává, jeho absorpce je ale pomalejší (a jeho biologický poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání šumivé tablety kombinace tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) jsou střední plazmatické koncentrace 94,1 ng/ml racemické směsi tramadolu a 4,0 μ g/ml paracetamolu dosaženy za 1,1 hodiny v případě racemické směsi tramadolu a za 0,5 hodiny v případě paracetamolu. Střední eliminační poločasy $t_{1/2}$ jsou 5,7 hodiny v případě racemické směsi tramadolu a 2,8 hodiny v případě paracetamolu.

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

Absorpce:

Po perorálním podání se racemický tramadol rychle a téměř úplně vstřebává. 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 Effervescens 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 Effervescens současně s jídlem nijak významně neovlivňuje maximální plazmatickou koncentraci ani rozsah absorpce tramadolu ani paracetamolu. Přípravek Zaldiar Effervescens může být podáván nezávisle na jídle.

Distribuce:

Tramadol má vysokou tkáňovou afinitu ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ litrů). Na bílkoviny v plazmě se váže asi 20 %.

Paracetamol je pravděpodobně značně 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 v plazmě.

Biotransformace:

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

Tramadol je metabolizován prostřednictvím O-demetylace (katalyzátorem je enzym CYP2D6) na M1 metabolity a prostřednictvím N-demetylace (katalyzátorem je enzym CYP3A) na M2 metabolity. M1 je poté metabolizován prostřednictvím N-demetylace a konjugace 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 procesů: glukuronidací a konjugací se sulfátem. Při dávkách překračujících terapeutické může dojít k rychlé saturaci druhého z procesů. Malá část (méně než 4 %) je metabolizována pomocí cytochromu P450 na aktivní metabolit (N-acetylbenzochinamid), který je za normálních podmínek rychle detoxikován pomocí glutathionu vyloučen do moči po konjugaci s cysteinem a merkaptopurinovou kyselinou. V případě masivního předávkování je však množství tohoto metabolitu zvýšeno.

Eliminace:

Tramadol a jeho metabolity jsou vylučovány převážně ledvinami. Poločas paracetamolu u dospělých činí přibližně 2 až 3 hodiny. Kratší poločas se vyskytuje 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 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 (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), tj. při 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 žebber. Nižší dávky, méně toxické pro samici (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) nebyly provázeny žádnou 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 údaje naznačují u hlodavců 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 významný genotoxický efekt paracetamolu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-dihydrogen-citrát

Bezvodá kyselina citronová

Povidon K30

Hydrogenuhličitan sodný

Makrogol 6000

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Pomerančové aroma v prášku, složení: maltodextrin (kukuřičný)

modifikovaný kukuřičný škrob (E 1450)

aromatické látky totožné s přírodními

připravované aromatické látky

Draselná sůl acesulfamu

Sodná sůl sacharinu

Oranžová žluť (E 110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření:

a) strip – neuplatňuje se

2 roky

Po prvním otevření:

b) tuba: 1 rok

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

a) Balení ve stripch: uchovávejte při teplotě do 25 °C.

b) Balení v tubách: uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Balení v tubách po prvním otevření: uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

a) laminovaný strip (PET/Al/PE) zabezpečený proti otvírání dětmi.

b) PP tuba s vysoušedlem, PP dětský bezpečnostní uzávěr.

Obsah balení

10, 20, 30 a 50 šumivých tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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, 61118 Bad Vilbel, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

65/107/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 2. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 10. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 3. 2026