

## 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 paracetamolium 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 37,5 mg/325 mg potahované tablety je určen k symptomatické léčbě bolesti střední až silné intenzity.

Použití přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by mělo být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem (viz také bod 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Dospělí a mladiství (12 let a starší).

Použití přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by mělo být vyhrazeno pro pacienty, u nichž léčba bolesti střední až silné intenzity vyžaduje kombinaci paracetamolu s tramadolem.

Dávka by měla být upravena individuálně podle intenzity bolesti a odezvy pacienta.

Doporučená počáteční dávka je 2 tablety přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety.

Pokud je to nutné, lze podat další dávky až do maxima 8 tablet (odpovídá 300 mg tramadolu a 2600 mg paracetamolu) za den.

Interval mezi jednotlivými dávkami by neměl kratší než 6 hodin.

Přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by neměl být za žádných okolností podáván déle, než je bezpodmínečně nutné (viz také bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Je-li vzhledem k charakteru nebo závažnosti choroby nutné opakované podávání nebo dlouhodobá léčba, měl by 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.

##### Děti:

Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety nebyla u dětí mladších 12 let stanovena.

U této skupiny populace není proto léčba doporučena.

#### Starší pacienti:

Může být podána normální dávka, ačkoli u zdravých dobrovolníků nad 75 let po perorálním podání tramadolu bylo zaznamenáno prodloužení eliminačního poločasu o 17%. U pacientů starších než 75 let je doporučeno, aby interval mezi dávkami, kvůli přítomnosti tramadolu, nebyl kratší než 6 hodin,

#### Renální insuficience

Kvůli přítomnosti tramadolu není doporučeno použití přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety u pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu <10 ml/min).

V případech středně těžké renální insuficience (clearance kreatininu mezi 10-30 ml/min), měl by být prodloužen interval mezi dávkami na 12 hodin. Jelikož eliminace tramadolu hemodialýzou nebo hemofiltrací je velmi pomalá, není obvykle nutné k udržení analgetického účinku podávat po dialýze další dávku.

#### Jaterní insuficience

Přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by neměl být podáván pacientům s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3). V případech lehčí jaterní insuficience je nutné pečlivě zvážit prodloužení dávkovacího intervalu. (viz bod 4.4).

#### *Způsob podání:*

Perorální podání.

Tablety se musí polykat celé s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmějí kousat ani drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na tramadol, paracetamol nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku (viz 6.1 Seznam pomocných látek),
- akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky, opioidy nebo psychotropními látkami,
- přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by neměl být podáván pacientům, kteří současně užívají inhibitory MAO nebo během 2 týdnů po jejich vysazení (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce),
- závažné poškození jater,
- epilepsie, která není zvládnuta léčbou (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění)

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

#### *Upozornění*

- Dospělí a mladiství starší 12 let. Maximální dávka 8 tablet přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety by neměla být překročena. Aby se předešlo neúmyslnému předávkování, měl by být pacient poučen o tom, že nemá překročit doporučené dávky, a rovněž aby současně neužíval jakýkoli jiný paracetamol (včetně volně prodejného) nebo přípravky obsahující tramadol bez konzultace s lékařem.
- Při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu <10 ml/min) se přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety nedoporučuje.
- U pacientů s těžkou jaterní poruchou by přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety neměl být užíván (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 37,5 mg/325 mg potahované tablety 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.
- Byly hlášeny křeče u pacientů, léčených tramadolem, kteří jsou náchylní ke křečím, nebo při užívání jiných léků, snižujících práh ke vzniku křečí, zvláště inhibitorů zpětného vychytávání

serotoninu, tricyklických antidepresiv, antipsychotik, centrálně působících analgetik nebo lokálních anestetik. Léčení epileptici nebo pacienti se sklonem ke křečím by neměli být přípravkem ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety léčení, pokud to není nezbytně nutné. Křeče 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 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

#### **Zvláštní opatření pro použití**

Opatrnost vyžaduje podání přípravku ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety pacientům závislým na opioidech nebo 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.

Tramadol může i v terapeutických dávkách vyvolat po vysazení abstinenční příznaky.

Vzácně byly hlášeny případy závislosti a zneužívání.

Mohou se objevit abstinenční 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 vystríhat podání tramadolu během povrchní anestezie.

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

*Současné podávání je kontraindikováno s:*

- Neselektivními inhibitory MAO  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, poruchy vědomí, dokonce až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO –A  
Extrapolováno z neselektivních inhibitorů MAO  
Riziko vzniku serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost, dokonce až kóma.
- Selektivními inhibitory MAO-B  
Centrální excitace vzbuzující dojem serotoninového syndromu: průjem, tachykardie, pocení, třes, zmatenost, dokonce až kóma.

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

*Nedoporučuje se současné užívání s:*

- Alkoholem  
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.
- Karbamazepinem a jinými induktory enzymů  
Riziko snížené účinnosti a kratší doby působení způsobené poklesem plazmatických koncentrací tramadolu.
- Agonisty-antagonisty opioidů (buprenorfin, nalbufin, pentazocin)  
Redukce analgetického efektu kompetitivní blokádou receptorů s rizikem rozvoje abstinenčních příznaků.

*Současné užívání, které je nutné zvážit:*

- Byly hlášeny izolované případy serotoninového syndromu v časové souvislosti s podáním terapeutických dávek tramadolu v kombinaci s podáním jiných serotoninergních látek, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a triptany. Známkami serotoninového syndromu může např. být zmatenost, agitace, horečka, pocení, ataxie, hyperreflexie, myoklonus a průjem.
- Ostatní deriváty opioidů (včetně antitusik a léků k substituční terapii) benzodiazepiny a barbituráty.  
Zvyšují riziko respirační deprese, která může být v případě předávkování fatální.
- 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. Poruchy bdělosti mohou být nebezpečné při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů.
- Je-li přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety 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 erytromycin, mohou inhibovat metabolismus tramadolu (N-demetylací) a také pravděpodobně metabolismus aktivních O-demetylovaných metabolitů. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.
- Léky snižující práh pohotovosti ke křečím, jako bupropion, antidepresiva na bázi inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, tricyklická antidepresiva a neuroleptika. Současné podávání těchto léků s tramadolem může zvyšovat riziko vzniku křečí.  
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.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

*Těhotenství:*

Jelikož přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, by neměl být během těhotenství podáván.

- Informace vztahující se k paracetamolu:

Epidemiologické studie na těhotných ženách neprokázaly škodlivé účinky způsobené paracetamolem užívaným v doporučených dávkách.

- Informace vztahující se k tramadolu:

Tramadol by se neměl během těhotenství užívat, protože dostupná data jsou nedostatečná k vyhodnocení bezpečnosti užití 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:

Jelikož přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety je fixní kombinací léčivých látek obsahující tramadol, neměl by být užíván během kojení.

- Informace vztahující se k paracetamolu:

Paracetamol je vylučován do mateřského mléka, ale v klinicky nevýznamném množství. Dostupná publikovaná data nejsou důvodem ke kontraindikaci užívání léků obsahujících jedinou léčivou látku, paracetamol, v době kojení.

- Informace vztahující se k tramadolu

Tramadol a jeho metabolity jsou v malém množství přítomny v mateřském mléce. Během laktace může novorozenec přijmout přibližně 0,1% dávky podané matce. Tramadol by neměl být během kojení užíván.

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

Tramadol může způsobit ospalost nebo závratě, které mohou být zhoršeny vlivem alkoholu nebo jinými centrálními depresanty. Pokud tyto účinky vyvolává, pacient 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 paracetamol/tramadol jsou: nauzea, závratě a spavost.

#### Kardiovaskulární poruchy:

*Méně časté (0,1 - 1%):* hypertenze, palpitace, tachykardie a arytmie

#### Poruchy nervového systému:

*Velmi časté (> 10%):* závratě, spavost.

*Časté (1-10%):* bolesti hlavy, třes

*Méně časté (0,1 - 1%):* mimovolné svalové kontrakce, parestézie, tinnitus

*Vzácné (> 0,01 - < 0,1%):* ataxie, křeče.

#### Psychiatrické poruchy:

*Časté (1-10%):* zmatenost, změny nálady (úzkost, nervozita, euforie), poruchy spánku

*Méně časté (0,1 - 1%):* deprese, halucinace, noční děsy, amnézie

*Vzácné (> 0,01 - < 0,1%):* vznik závislosti.

#### Postmarketingové sledování:

*Velmi vzácné (< 0,01%):* *abúzus*

#### Poruchy zraku:

*Vzácné (> 0,01 - < 0,1%):* rozmazané vidění.

#### Respirační poruchy:

*Méně časté (0,1 - 1%):* dyspnoe.

#### Gastrointestinální poruchy:

*Velmi časté (> 10%):* nauzea

*Časté (1-10%):* zvracení, zácpa, sucho v ústech, průjem, bolesti břicha, dyspepsie, plynatost

*Méně časté (0,1 - 1%):* dysfagie, meléna.

#### Poruchy jater a žlučových cest:

*Méně časté (0,1 - 1%):* vzestup jaterních transamináz.

#### Poruchy kůže a podkoží:

*Časté (1-10%):* pocení, pruritus

*Méně časté (0,1 - 1%):* kožní reakce (např. rash, urtika).

Poruchy močového systému:

*Méně časté (0,1 - 1%):* albuminurie, poruchy močení (dysurie, retence moči).

Celkové a jiné nezařazené poruchy:

*Méně časté (0,1 - 1%):* třesavka, návaly horka, bolesti na hrudi.

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 (> 0,01 - < 0.1%): alergické reakce s respiračními příznaky (např. dušnost, bronchospasmus, sípavé dýchání, angioneurotický edém) a anafylaxe.
- Vzácně (> 0,01 - < 0.1%) : 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 (závisí na osobnosti a době trvání 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 abstinenční příznaky podobné těm, které jsou popsány po přerušení užívání opiátů, jako jsou: agitace, úzkost, nervozita, nespavost, 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, parestézie, tinnitus 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, ale kauzální vztah k paracetamolu nebyl ve všech případech prokázán.
- Existuje několik hlášení, která naznačila možnost vzniku hypotrombocytémie při současném podávání s látkami typu warfarinu. V jiných studiích protrombinový čas nebyl změněn.

**4.9 Předávkování**

Přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety obsahuje fixní kombinaci léčivých látek. V případě předávkování se mohou objevit známky a příznaky toxicity tramadolu nebo paracetamolu nebo obou těchto léčivých látek.

*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 mióza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče 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 bolesti 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, komatu a smrti. 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 vyšetření 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 volně průchodných dýchacích cest a udržování kardiovaskulárních funkcí; v případě útlumu dýchání by se měl použít naloxon; při křečích podat diazepam
- Odstranění tramadolu ze séra hemodialýzou nebo hemofiltrací je minimální. Proto léčba akutní intoxikace přípravkem ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety pomocí hemodialýzy nebo hemofiltrace není k detoxikaci vhodná.

K zvládnutí předávkování paracetamolem je základním předpokladem 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 mladistvého, 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 by měla 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-acetyl cysteinu (NAC), pro svůj příznivý efekt při podání do 48 hodin od předávkování se ukázaly být nezbytné. I.V. podání NAC je účinnější, podá-li se do 8 hodin od předávkování, ale N-acetyl cystein se musí podat i v případě, že léčba začne později než za 8 hodin, a podávání musí pokračovat po celou dobu léčby. Léčba N-acetyl cysteinem musí být zahájena okamžitě při podezření na masivní předávkování. Musí být rovněž dostupná podpurná opatření.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetika-anodyna, tramadol v kombinaci

ATC kód: N02AX52

#### **ANALGETIKA**

Tramadol je centrálně působící opioidní analgetikum. Tramadol je čistý neselektivní agonista  $\mu$ ,  $\delta$  a  $\kappa$  opioidových receptorů, s vyšší afinitou k receptorům  $\mu$ . Jiné mechanismy, které přispívají k jeho analgetickému účinku, jsou inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu 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.

Přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety je zařazen podle hodnocení WHO mezi analgetika II. stupně a měl by se užívat podle doporučení lékaře.

## 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 aplikaci rychle vstřebává, jeho absorpce je pomalejší (a jeho biologický poločas delší) než u paracetamolu.

Po jednorázovém perorálním podání tablety 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 37,5 mg/325 mg potahované tablety 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 37,5 mg/325 mg potahované tablety 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 37,5 mg/325 mg potahované tablety současně s jídlem neovlivňuje signifikantně maximální plazmatickou koncentraci nebo rozsah absorpce ani tramadolu, ani paracetamolu, tudíž přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety 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.

### *Metabolismus:*

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-acetyl benzochinamid), 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**

K vyhodnocení karcinogenních 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. 8,3 násobku maximální dávky u člověka toxická pro embryo a plod. Teratogenní účinek při této dávce nebyl pozorován. Embryonální a fetální toxicita se projevuje nižší hmotností plodu a zvýšeným výskytem nadpočetných žeber. 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 u člověka při užívání tramadolu.

Podle výsledků testů karcinogenity nelze usuzovat na možné riziko podávání tramadolu u lidí.

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. Při perorálním podání tramadolu až do dávky 50 mg/kg u potkaních samců a do dávky 75 mg/kg u potkaních samic nebyla ovlivněna jejich fertilita.

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.

Studie na zvířatech a zkušenosti získané u lidí neprokázaly do současné doby jakékoli důkazy o reprodukční toxicitě.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro:* celulosový prášek, předbobtnalý škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, kukuřičný škrob, magnesium-stearát.

*Potahová vrstva:* Potahová soustava OPADRY YS-1-6382G žlutá (hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol 400, žlutý oxid železitý (E172), polysorbát 80), karnaubský vosk.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Přípravek ZALDIAR 37,5 mg/325 mg potahované tablety je balen v neprůhledných bílých PVC/Al nebo PP/Al blistrech.

*Velikost balení*

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Grünenthal GmbH, Aachen, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

65/237/02-C

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

25.9.2002 / 29.10. 2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29.10. 2008