

ortopédia

2021

Súčasná možnosti liečby
chronickej bolesti fixnými
kombináciami liečiv



Súčasná možnosti liečby chronickej bolesti fixnými kombináciami liečiv



Current treatment options for chronic pain with fixed drug combinations

Miroslav Ferenčík, M. D., MBA^{1,2,3}

¹ X-pain clinic, Bojnice, ² Department of Algesiology, University Hospital with Polyclinic of F. D. Roosevelt, Banská Bystrica, ³ St. Lujza Mobile Hospice, Prievidza

SÚHRN

Jedna z najčastejších príčin návštevy pacienta u lekára je bolesť. Podľa Svetovej spoločnosti pre štúdium bolesti (IASP) je bolesť definovaná ako „...neprijemný pocit alebo emocionálny zážitok, spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva“. Bolesť, či už akútna alebo chronická, vážne ovplyvňuje kvalitu života jedinca. Podľa niektorých zdrojov trpí až 20% Európanov chronickou bolesťou. Liečba chronickej bolesti si pre svoju komplexnosť vyžaduje aj komplexný farmakologický a nefarmakologický prístup, využíva liečivá rôznych farmakologických skupín a niekedy predstavuje balansovanie medzi úľavou od bolesti a úrovňou kvality života pacientov. Princíp fixných kombinovaných preparátov analgetík, či už na úrovni druhého alebo tretieho stupňa rebríka WHO, nám poskytuje v liečbe bolesti analgetickú synergiu dvoch liečiv. Znižuje sa tak celková potrebná dávka analgetika, liečba bolesti sa stáva vysoko efektívnou, bezpečnou a dobre znášanlivou.

Kľúčové slová: chronická bolesť, fixná kombinácia, paracetamol, tramadol, oxycodón, naloxón

SUMMARY

One of the most common causes of a patient's visit to the doctor is pain. According to the World Society for the Study of Pain (IASP), pain is defined as „...an unpleasant feeling or emotional experience associated with actual or potential tissue damage“. Pain, whether acute or chronic – seriously affects an individual's quality of life. According to some sources, up to 20% of Europeans suffer from chronic pain. The treatment of chronic pain, due to its complexity, also requires a comprehensive pharmacological and non-pharmacological approach, uses drugs from different pharmacological groups and sometimes represents a balance between pain relief and the quality of life of patients.

The principle of fixed combined analgesic preparations, whether at the level of the second or third level of the WHO ladder, provides us with analgesic synergy of two drugs in the treatment of pain. This reduces the total required dose of analgesic, and the treatment of pain becomes highly effective, safe and well tolerated.

Key words: chronic pain, fixed combination, paracetamol, tramadol, oxycodone, naloxone

ÚVOD

Bolesť závažne ovplyvňuje kvalitu života jedinca. Obidva typy bolesti – akútna a chronická, majú rozdielne charakteristické atribúty, líšia sa svojou patofyziológiou i liečbou, pre organizmus majú rôzny informačný náboj a význam. Článok sa venuje liečbe chronickej nádorovej bolesti.

CHRONICKÁ BOLEŠŤ

Nedostatočne kontrolovaná chronická bolesť sa stáva čoraz väčším globálnym zdravotníckym problémom (**Tabuľka 1**). Podľa niektorých zdrojov trpí približne 20 % Európanov chronickou bolesťou (1), pričom 27 % z nich nevyhľadá odbornú pomoc, alebo k nej jednoducho nemá prístup a zhruba až po roku trvania ťažkostí vyhľadá lekára (2).

Aj na základe predchádzajúcich informácií nie sú preto prekvapujúce socioekonomické dôsledky zle liečenej chronickej bolesti. V roku 2016 boli ekonomické následky chronickej bolesti v Európe vyčíslené na 441 miliárd eur (3). Najväčším problémom v tomto kontexte je vývoj demografickej krivky – starnutie obyvateľstva, a tým aj ná-

rast incidencie chronickej bolesti u seniorov.

Chronická bolesť sa však nespája automaticky len s prestarnutým obyvateľstvom. Zhruba 80 % Európanov uvádza, že niekedy v priebehu života aspoň raz zažili bolesť chrbta (4), pričom tento typ bolesti vedie v rebríčku troch najčastejších príčin chronickej bolesti v Európe. Na druhom mieste sú bolesti kĺbov a na treťom bolesť krčnej chrbtice (5).

Muskuloskeletálna bolesť je v Európe príčinou až 500 miliónov dní práceneschopnosti pracujúcich Európanov ročne a dôvodom až 50 % absencií v práci, trvajúcich viac ako tri dni (6).

Jej diagnostika a liečba si preto určite slúžia aj pozornosť nealgeziológa.

Článok sa venuje možnostiam liečby chronickej bolesti kombináciou viacerých analgetík na rôznom stupni Analgetického rebríčka WHO (Svetová zdravotnícka spoločnosť).

KONCEPT FIXNEJ KOMBINÁCIE DVOCH LIEČIV V LIEČBE CHRONICKEJ BOLESTI

Fixná kombinácia paracetamol/ tramadol SR forma 650/75

Ide o kombináciu slabého opioidu, tramadolu (druhý stupeň analgetického rebríka WHO) a paracetamolu.

Tramadol

Tramadol je atypický, slabý opioid. Pôsobí ako agonista na μ -, δ - a κ -opioidových receptoroch, s vyššou afinitou k μ -receptorom. V porovnaní s morfinom, má

6000-krát nižšiu afinitu k skupine opioidových receptorov, čo ho zaraďuje k slabým opioidom. Má duálny mechanizmus účinku – a to preto, že okrem účinku na opioidových receptoroch pôsobí aj ako inhibítor spätého vychytávania noradrenalinu a sérotonínu na synapsách. Tieto neurofyziológické zmeny podmieňujú redukciiu bolestivej transmisie a amplifikáciu inhibičných modulačných mechanizmov bolesti (7).

Paracetamol

Paracetamol (v USA ho poznajú ako acetaminofén) je derivát anilínu, s analgetickým a antipyretickým účinkom. Presný mechanizmus účinku je neznámy, predpokladá sa jeho centrálny účinok. Nemá tak antiflogistické vlastnosti, v porovnaní s NSA (nesteroidné antiflogistiká). Dávka 600 – 650 mg sa v literatúre popisuje ako účinnejšia než dávka 300 – 325 mg (8).

Fixná kombinácia paracetamolu a tramadolu poskytuje kvalitnú analgéziu práve kombináciou vyššie uvedených farmakodynamických vlastností oboch preparátov. Je prítomný synergický analgetický efekt, popisovaný aj ako supraaditívny analgetický a antihyperalgický efekt (9).

V rámci interakcií s inými analgetikami je potrebné zohľadniť kombináciu s opioidmi agonistami – antagonistami (buprenorfin), ktoré budú znižovať jeho analgetickú potenciu a môžeme tak riskovať slabú analgéziu, alebo aj syndróm odňatia (tramadolu), preto sa súčasné používanie buprenorfinu s tramadolom neodporúča.

Riziko sérotonínerného syndrómu pri súčasnej komedikácii so sérotonínernými farmakami, je možné, preto je takáto kombinácia kontraindikovaná.

VÝHODY FIXNEJ KOMBINÁCIE PARACETAMOL/ TRAMADOL

Tramadol/paracetamol vo fixnej kombinácii poskytuje rýchlejší nástup (IR forma) analgézie než tramadol samotný, práve vďaka synergizmu s paracetamolom (10). Analgetický efekt IR formy (s rýchlym uvoľňovaním) trvá asi šesť hodín. Pri chronickej nenádorovej bolesti napr. dolného chrbta, je niekedy potrebné užívať IR preparát 4-krát/24 hod., čo v určitých prípadoch znamená pre pacienta značnú záťaž – znižuje sa jeho compliance v liečbe, v terapeutickom pláne riskujeme príliš frekventnú end-o-dose bolesť, čiže bolesť na konci dávkovacieho intervalu.

Kvalita života bola hodnotená v doménach známeho dotazníka SF-36, kde pacienti na fixnej kombinácii paracetamol/ tramadol (650/75) vykazovali výrazné zlepšenie v škále fyzického zdravia, v škálach všeobecného zdravia. Dochádza k všeobecnému zlepšeniu funkčného statusu pacientov (11).

Pre predĺženú analgetickú účinnosť fixnej kombinácie SR formy je potrebné udržanie adekvátnej plazmatickej hladiny liečiva. V prípade SR formy ostávajú plazmatické hladiny paracetamolu a tramadolu nad úrovňou 100 ng/ml počas celých 12 hodín (12).

FARMAKOLOGICKÉ ASPEKTY PREFERENCIE FIXNEJ KOMBINÁCIE PARACETAMOL/ TRAMADOL SR (750/65MG)

Kombinácia viacerých preparátov je pomerne bežná. Stretávame sa s kombináciami napr. paracetamol + kodeín,

Tabuľka 1: Chronická bolesť a Európa

Chronická bolesť v Európe - fakty
• postihuje 20% Európanov • výrazne zasahuje do života jedinca • viac postihuje ženy • negatívne vplyva na kvalitu života, má závažné psychosociálne dopady • má výrazné socioekonomické dôsledky • čoraz viac a viac predstavuje závažný globálny zdravotnícky problém • prístup k adekvátnej diagnostike a liečbe bolesti je základným ľudským právom zakotveným v európskych právnych normách

paracetamol + hydrokodón, paracetamol + oxykodón.

Fixná kombinácia paracetamol/tramadol SR (650/75) sa podľa SPC odporúča na liečbu stredne silnej až silnej bolesti. Pre dospelých je iniciálna dávkovacia schéma 1 tableta každých 12 hodín, v prípade potreby sa môže dávka zvýšiť na 4 tablety denne, pričom dávkovací interval ostáva 12 hodín, čiže maximálne možné dávkovanie je v tomto prípade 2 tablety každých 12 hodín (300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu/24 hodín).

Rovnako pri tramadole, ako aj pri fixnej kombinácii paracetamol/tramadol, treba spomenúť možnosť vzniku sérotonínového syndrómu (spontánny klonus, agitácia, potenie, tremor, hyperreflexia, hypertónia) pri súbežnom užívaní SSRI (selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu), SNRI (selektívne inhibitory spätného vychytávania noradrenalinu). Súbežné užívanie silných opioidov, hypnotik a sedatív s fixnou kombináciou SR paracetamol/tramadol zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie a útlmu CNS. Opatrnosť je tiež potrebná pri pacientoch, ktorí užívajú warfarín.

Čo sa týka schopnosti šoférovanía a obsluhy strojov – ako aj pri silných opioidoch – pri iniciovaní liečby sa odporúča nešoférovať, odsledovať efekt na pozornosť a celkovú vigilitu pacienta, a ak

pacient nedeklaruje alebo nevykazuje príznaky sedácie, môže šoférovať a obsluhovať stroje aj počas užívania tohto prípravku.

V prípade seniorov musíme v liečbe chronickej bolesti pri voľbe vhodného analgetika jednoznačne myslieť na nevhodnosť až kontraindikáciu preskripcie NSA (nesteroidné antiflogistiká). V prípade pacientov s vekom nad 75 rokov by sa kombinácia paracetamol/tramadol mala považovať za liečbu prvej voľby, ak nie sú kontraindikácie.

Porovnanie východiskových aspektov NSA a fixnej kombinácie paracetamol/tramadol uvádzajú **Tabuľky 2 a 3**.

Pri iniciovaní liečby kombinovaným SR preparátom musíme pacienta vždy upozorniť aj na to, že nemá súbežne užívať iné preparáty s paracetamolom, a to aj voľnopredajné.

BEZPEČNOSŤ FIXNEJ KOMBINÁCIE SR FORMY PARACETAMOL/ TRAMADOL 650/75.

V auguste 2018 došlo k dočasnému pozastaveniu registrácie SR formy tohto preparátu. Ako dôvod sa uvádzalo nepredvídateľné (suponované) uvoľňovanie paracetamolu, a tým vznikol predpoklad, že maximálna koncentrácia paracetamolu v plazme sa môže vyskytnúť

neskôr a vo vysokej dávke. Pri užívaní viacerých dávok sa môžu dokonca vyskytnúť dvojité vrcholy koncentrácie.

Pri bežnom (t. j. odporúčanom) užívaní preparátu v SR forme paracetamol/tramadol 650/75 nebol identifikovaný takýto problém.

Hlavným problémom však bola možná hepatálna toxicita pri podaní **vysokých, supratherapeutických dávok**, najčastejšie so zámerom seba poškodzovania.

Pacienti, ktorí užívajú liek v schválených indikáciách a podľa odporúčaného dávkovania, nie sú ohrození. Toto stanovisko deklaruje aj ŠÚKL (Štátny ústav pre kontrolu liečiv SR), ktorý prehodnotil vyváženosť rizík a prospech lieku a zistil, že posudzovaný produkt naďalej spĺňa požiadavky na kvalitný, bezpečný a účinný liek.

Fixná kombinácia paracetamol/tramadol 650/75 mg SR forma bude opätovne na Slovensku zavedená od 1. 11. 2021.

LIEČBA CHRONICKEJ BOLESTI SILNÝMI OPIOIDMI

Liečba bolesti silnými opioidmi je indikovaná pre pacientov, ktorí neodpovedajú na analgetiká nižšieho stupňa (13).

Aj napriek tomu, že sa vyznačujú silnou analgetickou potenciou, musíme byť pri ich indikovaní v liečbe bolesti veľmi obozretní, a to kvôli určitým špeci-

Tabuľka 2: Klinické porovnanie NSA a paracetamol/tramadol. NSA – nesteroidné antiflogistiká

	NSA	Paracetamol/tramadol
Liečba bolesti (intenzita)	Stredná	Stredná až vysoká
Klinické použitie	Široké + reumatické ochorenia, viscerálna bolesť, bolesť hlavy	Široké, pre stredne silnú a silnú bolesť
Akútna vs. chronická bolesť	Oboje	Oboje
Neuropatická bolesť	Skôr nie	Určite áno
Protizápalový účinok	Áno	Nie
Použitie v pediatrii	Áno	Nie
Použitie v geriatrii	Nie	Áno
Renálna insuficiencia	Nie	Nie pri závažnej (klírens kreatinínu menej ako 10 ml/min)
Komedikácie	Opatrnosť pri diuretikách, antikoagulanciách	Opatrnosť pri psychofarmakách
Použitie s opioidmi	Áno	Opatrnosť

Tabuľka 3: Plusy a mínusy NSA vs. paracetamol/tramadol fixná kombinácia. OCT – over the counter predávaný liek, GIT – gastrointestinálny trakt, KVS – kardiovaskulárny systém, NU – nežiaduce účinky

	NSA	Paracetamol/tramadol
Silné stránky	- Často používané - Ubikvitárne - Zlatý štandard pre liečbu akútnej bolesti aj OTC (ibuprofén) - Dobre tolerované pri krátkodobom užívaní - OTC predaj	- Známa a overená kombinácia dvoch bezpečných a dlho používaných analgetík - Priaznivý pomer RISK/BENEFIT - Bezpečné použitie u seniorov
Slabé stránky	- Narastajúca opatrnosť v ich používaní - Pri dlhodobom užívaní horší bezpečnostný profil - Závažnosť nežiaducich účinkov – GIT, KVS, renálne NU - Interakcie s inými farmakami	- Nebezpečenstvo hepatotoxicity v kombinácii s voľnopredajnými preparátmi s paracetamolom - Možný vznik obštipácie - Fenomén adície (nízke riziko)

fickým nežiaducim účinkom, ktoré sú typické práve iba pre opioidy (syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity, syndróm opioidmi indukovanej obštipácie, adícia, tolerancia, zneužívanie...). Pacient musí byť vždy informovaný o možných nežiaducich účinkoch opioidov. Ak sa u neho liečba silným opioidom iniciuje, nasleduje skúšobné obdobie, zväčša tri mesiace, kedy sa skúma nielen výskyt potenciálnych nežiaducich účinkov opioidu, ale aj analgetická účinnosť. Zisťuje sa, či sme dosiahli adekvátnu úľavu od bolesti, ale najmä, či sa zlepšil pacientov funkčný status, či mu pridanie opioidu do liečby výrazne zmenilo schopnosť vykonávať každodenné činnosti (ísť do práce, do obchodu), alebo sa lepšie vyspať.

OPIOIDMI INDUKOVANÁ OBSTIPÁCIA

Nežiaduce účinky opioidov sú odbornej verejnosti dobre známe – najmä jeden z nich, a to opioidmi indukovaná obštipácia (OIC), ako súčasť širšieho syndrómu

opioidmi indukovanej črevnej dysfunkcie (OIBD). Vzniká vtedy, keď sa exogénne opioidy naviažu na μ -opioidové receptory sliznice čreva, čím dochádza k zníženiu jeho peristaltiky, či sekrečnej a resorpčnej činnosti. Je to príznak, na ktorý sa nevyvíja tolerancia, a ak vznikne, dokáže značne limitovať úspech liečby chronickej bolesti. K príznakom OIBD patria aj pocit sucha v ústach, nauzea, pálenie záhy, abdominálna bolesť.

Použitie laxatív sa čoraz viac posudzuje ako nie veľmi účinný krok (14). Skôr sa stretávame s názormi, že ich použitie len zhoršuje kvalitu života pacienta, keďže spôsobuje nadmernú flatulenciu a náhlu (a ťažko časovo predvídateľnú) defekáciu, takže pacienti sa ich aplikácii skôr vyhýbajú (15).

FIXNÁ KOMBINÁCIA OXYKODÓN/NALOXÓN

Fixná kombinácia oxykodón/naloxón bola vyvinutá so zámerom jednak poskytnutia efektívnej analgetickej liečby a tiež prevencie vzniku OIC/OIBD.

Oxykodón je opioid, agonista μ -, κ -, δ -opioidových receptorov, ktoré sa nachádzajú v CNS a PNS (centrálny a periférny nervový systém), ale aj v periférnych orgánoch (napr. v čreve). Jeho analgetická potencia vo vzťahu k morfinu je 1:1,5 až 2,0 (v prospech oxykodónu).

Naloxón je kompetitívny antagonist na opioidových receptoroch, takisto centrálny i na periférii. Antagonizuje všetky účinky agonistov na μ -, κ -, δ -receptoch.

Odporúčaná počiatočná dávka pre opioid naivných pacientov je 10 mg/5mg tableta, aplikovaná v 12-hodinových intervaloch. Liečba, ako bolo spomenuté, sa musí prehodnocovať a komplexne treba zhodnocovať aj risk/benefit pomer. Maximálna denná dávka je 160 mg oxykodón/80 mg naloxón, rozdelená do dvoch denných dávok, aplikovaných v 12-hodinovom intervale.

Jednoznačne sa potvrdil benefit použitia fixnej kombinácie oxykodón/naloxón pri prítomnom OIBD/OIC, kedy sa javí použitie fixnej kombinácie lepšie ako použitie laxatív (16).

Ide o cenný atribút tohto kombinovaného liečiva, keďže až 60 % pacientov s osteoartritídou sú pacienti nad 65 rokov (17). Aj v liečbe bolesti seniorov sa môžeme dopracovať k indikovaniu opioidu, a preto by sme možný vznik OIC u seniorov mali vždy zohľadňovať a snažiť sa mu predísť.

V kombinovanom preparáte, fixnej kombinácii oxykodón/naloxón, sa spája nový koncept liečby – liečba ochorenia/prevenčia nežiaduceho účinku lieku.

ZÁVER

Liečba chronickej bolesti je globálnou výzvou pre svetové zdravotníctvo, pretože incidencia chronickej bolesti narastá a chronická nenádorová bolesť muskuloskeletálneho systému (bolesť dolného chrbta) sa naozaj stala civilizačným ochorením, ktoré výrazne invalidizuje obyvateľstvo a je príčinou práceneschopnosti pacientov v produktívnom veku. Je

tak závažným konzumentom financií zo zdrojov verejného zdravotného poistenia a znamená aj značnú záťaž pre sociálne systémy ekonomík. Navyše, problematika liečby (a diagnostiky) chronickej bolesti bude čím ďalej dôležitejšia, v kontexte so starnutím obyvateľstva.

V súčasnosti existuje množstvo liečiv, ktorými môžeme bolesť liečiť a kontrolovať.

Mimoriadne obľúbené nesteroidné antiflogistiká skrývajú v sebe potenciálne nebezpečenstvo – pre ich široké spektrum nežiaducich účinkov. Pacienti ich často užívajú dlhodobo, neraz nerespektujú odporučené dávkovacie intervaly, nie je zriedkavosťou, že jeden pacient užíva naraz aj tri rôzne NSA. Použitie NSA by v tomto ohľade malo byť rezervované iba na akútne vzplanutie syndrómu bolesti pohybového aparátu, pričom bazálnu analgéziu nám môže pomôcť zvládnuť fixná kombinácia paracetamol/tramadol SR forma.

Silné opioidy zas ponúkajú kvalitnú analgéziu s relatívne nízkym spektrom nežiaducich účinkov. Pri ich užívaní vychádzajú do popredia špecifické nežiaduce účinky – syndróm opioidovej neurotoxicity, obstipácia, neuroendokrinné zmeny a pod.

Použitie kombinovaného preparátu oxykodón/naloxón poskytuje kvalitnú analgéziu v liečbe nádorovej bolesti stredne silnej až silnej intenzity. Poskytuje však aj možnosti v liečbe chronickej nenádorovej bolesti – či už ide o bolesť dolného chrbta, neuropatickú bolesť, muskuloskeletálnu bolesť alebo aj pooperačnú bolesť. Zároveň tento preparát pôsobí tiež preventívne, minimalizuje riziko vzniku OIC.

Súhrnne môžeme dodať, že kombinované preparáty, či už na úrovni druhého alebo tretieho stupňa rebríka WHO, nám ponúkajú analgetickú synergiu dvoch liečiv v nízkej dávke, čím sa liečba chronickej bolesti stáva nielen vysokoefektívnou, ale aj bezpečnou, s dobrou znášanlivosťou.

LITERATÚRA

1. Breivik, H. et al.: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006, Vol. 10, pp. 287–333.
2. Woolf, A. D., Zeidler, H., Haglund, U. et al.: Musculoskeletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):342–347
3. EuroStat. Eurostat Newsrelease. Eurostat. [Online] 3 30, 2017. [Cited: 5 10, 2017.] <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7962764/1-30032017-AP-EN.pdf/52/2017>
4. Andersson, G. B. J.: *Acta Orthop Scand (Suppl 281)* 1998; 69
5. In Sites Consulting. Pain Proposal Patient Survey. July – September 2010 https://www.dgss.org/fileadmin/pdf/Pain_Proposal_European_Consensus_Report.pdf
6. Bevan, S.: Reducing Temporary Work Absence Through Early Intervention: The case of MSDs in the EU. Lancashire: The Work Foundation, 2013.
7. Raffa, R.: Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol* 2006; 25 Suppl. 1:S9-15.
8. Skoglund, L. A., Skjelbred, P., Fyllingen, G.: Analgesic efficacy of acetaminophen 1000mg, acetaminophen 2000mg, and the combination of acetaminophen 1000mg and codeine phosphate 60mg versus placebo in acute postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11:364-369
9. Filitz, J., Ihmsen, H., Gunther, W. et al.: Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008 Jun; 136 (3): 262-70.
10. Medve, R. A., Wang, J., Karim, R.: Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesthesia Progress*. 2001; 48:79–81.
11. Ruoff, G. E., Rosenthal, N., Jordan, D. et al.: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*. 2003; 25:1123–1141.
12. DeLemos, B. P., Xiang, J., Benson, C. et al.: Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011; 18:216–226.
13. Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G. et al.: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2009; 10:113–130.
14. Drewes, A. M. M., Simren, P., Breivik, M. et al.: Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction: recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain*. 2016; 11:111–122.
15. LoCasale, R. J., Datto, C., Margolis, M. K., Coyne, K. S.: Satisfaction with therapy among patients with chronic non-cancer pain with opioid-induced constipation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22:246–253.
16. Dunlop, W., Uhl, R., Khan, I., Taylor, A., Barton, G.: Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *J Med Econ*. 2012; 15:564–575.
17. Davis, M. P., Srivastava, M.: Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2003;20(1):23–57

Kontakt:

MUDr. Miroslav Ferenčík, MBA

X-pain clinic

Nemocničná 1247

972 01 Bojnice

Tel.: +421 908 602 724

e-mail: miroferencik@hotmail.com

POZNÁMKY

ortopédia 2021

odborná príloha časopisu ^{bedeker} **zdravia**
Evidenčné číslo MK: EV4694 / 12, ISSN 1337-2734

VYDAVATEĽ:

RE-PUBLIC s. r. o.

Sídlo: Trnavská 28, 821 08 Bratislava; Office: Ružová dolina 6, 82108 Bratislava; telefón: 0917 287 869;

mail: bedekerzdravia@bedekerzdravia.sk [www. re-public.sk](http://www.re-public.sk)

doreta[®]
tramadol a paracetamol

Nalgesin[®]»
naproxen sodný Forte

aclexa[®]
celecoxib

Pragiola[®]
pregabalin

ADOLAX[®]
oxykodón/naloxón

Jedinou pozitívnu stránkou bolesti je jej úľava.

KRKA Hovorí BOLESTI NIE

Skrátaná informácia o liekoch:

Adoxa 100 mg tvrdé kapsuly, Adoxa 200 mg tvrdé kapsuly.

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg celekoxu. Každá tvrdá kapsula obsahuje 200 mg celekoxu. Pomocné látky: Aclexa obsahuje laktózu a sodík. **Terapeutické indikácie:** Aclexa je indikovaná u dospelých na symptomatickú úľavu pri liečbe osteoartrózy, reumatoidnej artritídy a ankylózujúcej spondylitídy. Rozhodnutie predpísať selektívny inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2) musí byť podliehať hodnoteniu celkového rizika pre jednotlivého pacienta. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Keďže kardiovaskulárne (KV) riziko celekoxu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, každá liečba má byť čo najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou. **Ošetrovatel:** Obvyklá odporúčaná denná dávka je 200 mg užívajú sa denne alebo v dvoch rozdeľovaných dávkach. **Reumatoidná artritída:** Odporúčaná úvodná dávka je 200 mg užívajú sa v dvoch rozdeľovaných dávkach. Aplikácia spondylitídy: Odporúčaná denná dávka je 200 mg užívajú sa denne alebo v dvoch rozdeľovaných dávkach. Maximálna odporúčaná denná dávka je 400 mg pre všetky indikácie. Celecoxib nie je určený na použitie u detí. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených vyle. Známa precitlivosť na sulfonamidy. Aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna ritída, nosové polypy, angioneurotický edém, urtikária alebo iné reakcie podobné alergi po podaní kyseliny acetylsalicylovej (aspirínu) alebo iných nesteroidných antiflogistik (NSAID) vrátane inhibítorov COX-2. V gravidite a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu. Ukázať sa, že celecoxib spôsobí malformácie u dvoch študovaných druhov zvierat. Nie je známe potenciálne riziko v gravidite u ľudí, ale nemôže ho vylúčiť. Dojčenie: Ťažká porucha funkcie pečene (sérový albumin < 25 g/l alebo Childov-Pughov skóre > 10). Pacienti s ochoreniami srdca: riziko infarktu < 30 ml/min. Zápalové ochorenie čriev. Kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA II-IV). Potvrdená ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych artérií alebo cerebrovaskulárne ochorenie. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Opatrne sa odporúča u pacientov s vysokým rizikom vývoja gastrointestinálnych komplikácií pri NSAID. Súbežné užívanie celekoxu a iných NSAID, ako kyseliny acetylsalicylovej, sa treba vyhnúť. Keďže kardiovaskulárne riziko celekoxu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, každá liečba má byť čo najkratšia účinná denná dávka. **Gravidita a laktácia:** Celecoxib je kontraindikovaný v gravidite a u žien, vo fertilnom veku, ak nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu. Ženy, ktoré užívajú celecoxib, nesmú dojčiť. Na základe mechanizmu účinku užívania nesteroidných antiflogistik vrátane celekoxu sa môže oneskoriť alebo zabrániť ovulácii ováriálnych follikul, ktoré boli spájané s reverzibilnou neplodnosťou u niektorých žien. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné užívanie perorálnych antikoagulantov a nesteroidných antiflogistik môže zvyšovať riziko krvácania. Opatrne sa má postupovať pri kombinácii celekoxu s warfarinom alebo inými perorálnymi antikoagulantmi, vrátane nových perorálnych antikoagulantov (napr. apixaban, dabigatran a rivaroxaban). Antikoagulačná aktivita sa musí monitorovať, obzvlášť počas prvých dní po začatí liečby celekoxom alebo pri zmene dávky celekoxu. NSAID môžu znižovať účinok antihipertenzív vrátane ACE inhibítorov, antagonistov receptortov pre angiotenzín II, diuretik a beta-blokátorov. **Nežiaduce účinky:** sinusitída, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, infekcia močových ciest, insómia, hypersenzitívna, závrty, hypertenzia, bolesť hlavy, infarkt myokardu, hypertenzia, ritída, kašeľ, dyspnoe, nevoľnosť, bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia, vracanie, dyságia, vyrážka, pruritus (vrátane generalizovanej pruritu), artalgia, ústna (nahodné zranenie). **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto. **Dátum revízie textu:** september 2020. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.** Pred predpisovaním a preštátie úplnú informáciu o lieku (SPC). Učinné osobám, ktoré sú oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky. Úplnú informáciu o lieku získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava, www.krka.sk.

Adolax 10 mg/5 mg, Adolax 20 mg/10 mg, Adolax 40 mg/20 mg.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním 10 mg / 20 mg / 40 mg oxykodónium-chloridu, čo zodpovedá 9 mg / 18 mg / 36 mg oxykodónu a 5 mg / 10 mg / 20 mg naloxónium-chloridu vo forme 5,45 mg / 10,9 mg / 21,8 mg dihydrátu naloxónium-chloridu, čo zodpovedá 4,5 mg / 9 mg / 18 mg naloxónu. **Terapeutické indikácie:** Silná bolesť, ktorej sa dá primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík. Opioidný antagonist sa pridáva, aby pôsobil proti zápalu spôsobeným opioidmi tým, že blokuje lokálne pôsobenie opioinov na opioidných receptoch v črevách. Adolax je indikovaný na liečbu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie a má upraviť podľa intenzity bolesti a individuálnej citlivosti pacienta. Odporúčaná začiatočná dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neuznávali opioidy (opioid naivní) je 10 mg/5 mg oxykodónium-chloridu/naloxónium-chloridu v 12-hodinových intervaloch. Pacienti, ktorí už dostávajú opioidy, môžu začať vyššími dávkami, a to v závislosti od ich predchádzajúcej skúsenosti s opioidmi. Maximálna denná dávka týchto tabliet je 160 mg oxykodónium-chloridu a 80 mg naloxónium-chloridu. Adolax je liek s predĺženým uvoľňovaním, preto nie je určený na liečbu premenšovej bolesti. Adolax sa užíva v stanovených dávkach dvakrát denne podľa pevne určeného časového režimu. Tablety sa nesmú podávať dlhšie, ako je absolútne nevyhnutné. **Spôsob podania:** Perorálne podanie. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Tablety sa musia prehĺtať celé, nerozdrviť, nerozdrviť a nerozdrviť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, závažná respiračná depresia spojená s hypoxiá a/alebo hyperkapniou, závažné chronické obštrukčné ochorenie pľúc, COPD, astma, ťažká bronchiálna astma, paralytický liek nevyvolávajú opioidmi, niema až závažná porucha funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Hlavným rizikom nadmerného užívania opioidu je respiračná depresia. Nutná je zvýšená opatrnosť pri podávaní týchto tabliet starším a chorobám oslabeným pacientom, pacientom s paralytickým ileom spôsobeným opioidom, pacientom so závažnou zhoršenou funkciou pľúc, s myxedémom, hypotyreozou, Addisonovou chorobou (nedostatočnosť kôry nadobličiek), toxickou psychózou, hypertrofiou prostaty, alkoholizmom, delíriom tremens, pankreatitídou, hypotenziou, hypertenziou, diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením, poranením hlavy (vzhľadom na riziko zvýšenia intrakraniálneho tlaku), epileptickými záchvatmi alebo predispozíciou ku ktorým alebo pacientom, ktorí užívajú inhibitory MAO alebo lieky, pôsobiace tlmiť na CNS. Súbežné užívanie opioidov, vrátane oxykodónium-chloridu a sedatív ako sa bezodpovedne opierať lieku môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a úmrtiu. Obzvlášť starostlivo sledovanie je nutné u pacientov so závažnou poruchou dýchacích ciest. Adolax nie je vhodný na liečbu abstinčných príznakov. Počas dlhodobého podávania sa môže u pacienta vyvinúť tolerancia na liek a pacient bude potrebovať vyššiu dávku lieku na udržanie rovnakej úľavy. Existuje potenciálne riziko vzniku psychickej závislosti (adjekcie) od opioidných analgetík. Súbežné podávanie kyseliny a Adolaxu môže zvyšovať nežiaduce účinky Adolaxu. Užívanie Adolaxu môže viesť k pozitívnemu výsledkom pri dopingových testoch. **Liekové a iné interakcie:** Liečivá, ktoré majú depresívny účinok na CNS môžu zvyšovať depresívny účinok Adolaxu na CNS (napr. respiračnú depresiu). Súbežné podávanie oxykodónu a sérotoninových liekov, ako sú selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI) alebo inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor, SNRI) môže vyvolať sérotoninotóxiu. Inhibitory CYP3A4 môžu znížiť klírens oxykodónu čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie oxykodónu. Induktory CYP3A4 môžu indukovať metabolizmus oxykodónu a zvýšiť klírens lieku, čo môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie oxykodónu. **Gravidita a laktácia:** Odlučenie oxykodónu do materského mlieka môže viesť k abstinčným príznakom u novorodenca. Počas podávania počas pôrodu, oxykodón môže spôsobiť u novorodenca respiračnú depresiu. Oxykodón sa vylučuje do materského mlieka. Dojčenie sa má počas liečby Adolaxom ukončiť. **Nežiaduce účinky:** cievne: znížený krvný tlak do jedla alebo strata chuti do jedla, nespavosť, závrty, bolesť hlavy, somnolencia, vertigo, nízky krvný tlak, bolesť brucha, zácha, hnačka, suchosť v ústach, dyspepsia, vracanie, nevoľnosť, plytnosť, srbenie, kožné reakcie, hyperhidritída, asténia, únava, zmena nálady a osobnosti, znižujúca aktivita, psychomotorická hyperaktivita, dyzónia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko. **Dátum revízie textu:** január 2021. **Pred predpisovaním a preštátie úplnú informáciu o produkte (SPC).** Učinné osobám, ktoré sú oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky. Úplnú informáciu o lieku získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava, www.krka.sk.

Doreta 37,5 mg/325 mg filmom obalená tableta, Doreta 75 mg/650 mg filmom obalená tableta.

37,5 mg tramadoliumchloridu a 325 mg paracetamolu, resp. 75 mg tramadoliumchloridu a 650 mg paracetamolu. **Terapeutické indikácie:** symptomatická liečba strednej až silnej bolesti. Pre pacientov, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí a dospievajúci (12 roční a starší): Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín. Dávka sa má nastaviť individuálne. **Doreta 37,5mg/325 mg:** úvodná dávka je dve tablety. Maximálna dávka je 8 tabliet za deň. **Doreta 75mg/650mg:** úvodná dávka je jedna tableta. Maximálna dávka sú 4 tablety za deň. Liečba u detí mladších ako 12 rokov neodporúčajú. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku, akútna otrava alkoholom, hypotónia, centrálna pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi, pacienti, ktorí súčasne užívajú inhibitory MAO, ťažké poškodenie funkcie pečene, liečbu nekontrolovanou epilepsiou. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Doreta sa neodporúča: pri ťažkej respiračnej insuficiencii, u pacientov s ťažkým posledným obličiek, u epileptických pacientov, s opatrnosťou sa má používať u pacientov závislých na opioidoch alebo u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných ku konvulziám poruchám, poruchám žlčových ciest, v šokovom stave, v alterovanom stave zmatenosti, s nežiaducimi účinkami, s problémami opyvlivňujúcimi centrum dýchania alebo dýchaciu funkciu alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom. Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov sa neodporúča. Tramadol môže spôsobiť ospalosť alebo závrty, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom. **Liekové a iné interakcie:** inhibitory MAO, alkohol, karbamazepín a iné induktry enzýmov, agonisty antagonisty opioidov. **Gravidita a laktácia:** nemá sa používať v gravidite a počas dojčenia. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií boli: nauzea, závrty a spavosť, pozorované u viac ako 10 % pacientov. Ďalej zmienené: zmeny nálady, poruchy spánku, suchosť v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia, potenie, srbenie. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** KRKA d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** november 2019. **Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Skrátené SPC bolo upravené podľa jednotlivých SPC.** Pred predpisovaním si pozorne prečítajte úplnú informáciu o lieku (SPC). Učinné osobám, ktoré sú oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky. Úplnú informáciu o lieku získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava, www.krka.sk.

Nalgesin FORTE 550 mg.

Filmom obalená tableta. Každá filmom obalená tableta obsahuje 550 mg sodnej soli naproxienu, čo zodpovedá 500 mg naproxienu. Pomocné látky: sodík (50,00 mg/tableta). **Terapeutické indikácie:** Nalgesin FORTE tlmi bolesť a zápal a znižuje horúčku. Používa sa na bolesť zubov a hlavy, bolesť svalov, kĺbov a chrbtice, prevenciu a liečbu migrén pri gastrologických poruchách, zmieruje nesťmestnú bolesť a kŕče, bolesť sprevádzajú pri zavedení vnútromaternicového teliečka a iné bolesti, bolesť chrbtice, extra-artikulárny reumatizmus, infekčné ochorenia (používa sa ako prídavný liek k špecifické liečbe na zmiernenie bolesti a zápalu a zmiernenie horúčky), reumatické ochorenia (pôsobí protizápalovým a analgetickým účinkom pri reumatoidnej artritíde, chronické) javenej idiopatickej artritíde, artritíde, ankylózujúcej spondylitíde a dne). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Zvyšujúca denná dávka na zmiernenie bolesti je od 550 mg do 1100 mg sodnej soli naproxienu. Úvodná dávka je 550 mg, nasledujúce dávky sú 275 mg každých 6 až 8 hodín. U pacientov, ktorí dobre tolerujú nízke dávky a nemajú v anamnéze gastrointestinálne ochorenia, sa denná dávka môže zvýšiť na 1 650 mg pri silnej bolesti, ale nie na dlhšie ako 2 týždne. Tablety sa majú prehltnúť s tekutinou. **Dospievajúci starší ako 16 rokov:** Dávkovanie je rovnaké ako dávkovanie u dospelých. **Deti vo veku 2 až 16 rokov:** 10 mg/kg/den užívať v dávkach v 12-hodinových intervaloch. Maximálna jednorazová dávka by u detí nemala presiahnuť 275 mg. **Deti vo veku do dvoch rokov:** Nalgesin FORTE je kontraindikovaný u detí vo veku do dvoch rokov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na sodnú soľ naproxienu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Precitlivosť na salicyláty a iné nesteroidné protizápalové lieky určené na liečbu bronchiálnej astmy, urtikárie a rinítidy. Aktívny alebo skutočný gastrický alebo duodenálny vred, gastrointestinálne krvácanie. Ťažká porucha pečene alebo obličiek. Závažné srdcové zlyhanie. Posledný trimester gravidity. Použitie u detí do 2 rokov. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu príznakov (G a kardiovaskulárne riziko J). **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie kyseliny acetylsalicylovej a iných nesteroidných protizápalových liekov sa neodporúča, pretože to môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov. Sodná soľ naproxienu môže znížiť agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania, čo sa má brať do úvahy pri súbežnej liečbe antikoagulantmi. **Opilyvné schopnosti viesť vozidla a obsluhovať stroje:** Nalgesin FORTE nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Gravidita a laktácia:** Liek je indikovaný počas gravidity len ak je prínos pre matku vyšší ako riziko pre plod. Používať Nalgesin FORTE je kontraindikované počas posledného trimestra gravidity. Užívanie Nalgesin FORTE sa neodporúča počas laktácie. **Nežiaduce účinky:** bolesť hlavy, bolesť brucha, ospalosť, abdominálna bolesť, nauzea, dyspepsia, hnačka, stomatitída. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko. **Dátum revízie textu:** október 2019. **Pred predpisovaním si prečítajte úplnú informáciu o lieku (SPC).** Učinné osobám, ktoré sú oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky. Úplnú informáciu o lieku získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava, www.krka.sk.

Pragiola 75 mg tvrdé kapsuly, Pragiola 150 mg tvrdé kapsuly, Pragiola 300 mg tvrdé kapsuly.

75 mg pregabalinu obsahuje 75 mg, 150 mg alebo 300 mg pregabalinu. **Terapeutické indikácie:** Neuropatická bolesť: Pragiola je indikovaná na liečbu periférnej a centrálny neuropatickej bolesti u dospelých. Epilepsia: Pragiola je indikovaná ako prídavná liečba u dospelých s parciálnymi záchvatmi a/alebo bez sekundárnej generalizácie. Generalizovaná úzkostná porucha: Pragiola je indikovaná na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy (GAD – Generalized Anxiety Disorder) u dospelých. Bezpečnosť a účinnosť Pragioly sa u detí mladších ako 12 rokov a u dospievajúcich (vo veku 12 - 17 rokov) nestanovovali. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Rozsah dávkovania je 150 až 600 mg denne, podáva sa rozdelené do dvoch alebo troch dávok. Pragiola sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Pragiola je určená iba na perorálne použitie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Podľa súčasnej klinickej praxe u niektorých diabetických pacientov s prírastkom hmotnosti počas liečby pregabalínom môže byť potrebné upraviť hypoglykemickú liečbu. Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o reakciách z precitlivosťou vrátane prípadov angioedému. Liečba pregabalínom sa musí okamžite ukončiť, ak sa vyskytnú typické angioedémy, ako sú ťažkosti, poruchy spánku alebo opuch horných dýchacích ciest. Pri predpisovaní pregabalinu súbežne s opiatmi sa odporúča postupovať opatrne z dôvodu rizika útumu CNS. **Gravidita a laktácia:** Pragiola sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch (ak prínos pre matku jednoznačne preváži potenciálne riziko pre plod). Pregabalin sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu pregabalínom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu. **Liekové a iné interakcie:** Prílohy: pregabalin sa vylučuje prevažne v nezmenenej forme močom, podlieha zanebatebnému metabolizmu u ľudí (< 2 % dávky zachytené v moči vo forme metabolitov), neviaže sa na plazmatické proteíny, je nepermeabilný, že by spôsobil alebo bol sím subjektom farmakologických interakcií. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaducimi reakciami boli závrty a somnolencia. Nežiaduce reakcie boli zvýšene miernej až strednej intenzity. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto. **Dátum revízie textu:** január 2021. **Pred predpisovaním lieku si prečítajte úplnú informáciu o lieku (SPC).** Učinné osobám, ktoré sú oprávnené predpisovať alebo vydávať lieky. Úplnú informáciu o liekoch získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava, www.krka.sk.

Dátum prípravy materiálu: 5/2021.

Úplnú informáciu o lieku získate na adrese:

KRKA Slovensko, s.r.o., Turčianska 2, 821 09 Bratislava,

Tel. (02) 571 04 501, Fax (02) 571 04 502, E-mail: info.sk@krka.biz, www.krka.sk

