SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Delanxara 75 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg tramadólium-chloridu a 25 mg dexketoprofénu (ako dexketoprofén-trometamol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Biele alebo takmer biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením K na jednej strane a deliacou ryhou na druhej strane tablety. Rozmery tablety: približne 13 mm x 8 mm.
Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická krátkodobá liečba akútnej bolesti stredne silnej až silnej intenzity u dospelých pacientov, u ktorých bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a dexketoprofénu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Odporúčaná dávka je jedna filmom obalená tableta (čo zodpovedá 75 mg tramadólium-chloridu a 25 mg dexketoprofénu). V prípade potreby sa môžu podať ďalšie dávky, pričom interval medzi dávkami nesmie byť kratší ako 8 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť tri filmom obalené tablety za deň (čo zodpovedá 225 mg tramadólium-chloridu a 75 mg dexketoprofénu).
Delanxara je určená iba na krátkodobú liečbu a liečba musí byť prísne limitovaná na dobu pretrvávania symptómov a v žiadnom prípade nemá byť dlhšia ako 5 dní. Prechod na analgéziu s jedným liečivom je potrebné zvážiť na základe intenzity bolesti a reakcie pacienta.

Nežiaduce účinky je možné minimalizovať užívaním najnižšieho počtu dávok počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Starší pacienti:
Odporúčaná úvodná dávka u starších pacientov je jedna filmom obalená tableta; v prípade potreby sa môžu podať ďalšie dávky, pričom interval medzi dávkami nesmie byť kratší ako 8 hodín a celková denná dávka nesmie prekročiť 2 filmom obalené tablety (čo zodpovedá 150 mg tramadólium-chloridu a 50 mg dexketoprofénu). Dávku je možné zvýšiť na maximálne 3 filmom obalené tablety denne, ako je odporúčané pre bežnú populáciu, len ak sa zistí dobrá celková znášanlivosť lieku. U pacientov nad 75 rokov sú k dispozícii iba obmedzené údaje, preto má byť Delanxara u týchto pacientov užívaná s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene:
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má liečba začať zníženým počtom dávok (celková denná dávka 2 filmom obalené tablety Delanxary) a pacientov je potrebné starostlivo monitorovať.

Delanxara sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek:
U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 60 – 89 ml/min) sa má úvodná celková denná dávka znížiť na 2 filmom obalené tablety Delanxary (pozri časť 4.4).

Delanxara sa nemá podávať pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 59 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia:
Bezpečnosť a účinnosť Delanxary u detí a dospievajúcich nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Delanxara sa preto nemá používať u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania
Perorálne použitie.
Delanxara sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody). Podávanie súčasne s jedlom spomaľuje rýchlosť absorpcie lieku (pozri časť 5.2), preto sa na zabezpečenie rýchlejšieho účinku odporúča užitie lieku najmenej 30 minút pred jedlom.

Ciele liečby a jej ukončenie
Pred začatím liečby s Delanxarou, sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom zhodnotiť potrebu pokračovania liečby, zvážiť jej ukončenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu Delanxarou, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Do úvahy je potrebné vziať kontraindikácie hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén sa nesmie podávať v nasledovných prípadoch:
- pri precitlivenosti na dexketoprofén, na ktorékoľvek nesteroidné protizápalové lieky (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacientom, u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID) vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém;
- pri známych fotoalergických alebo fototoxických reakciách počas liečby ketoprofénom alebo fibrátmi;
- pacientom s aktívnym peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním alebo s gastrointestinálnym krvácaním, s ulceráciou alebo perforáciou v anamnéze;
- pacientom s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID;
- pacientom s chronickou dyspepsiou;
- pacientom s iným aktívnym krvácaním alebo poruchami zrážavosti krvi;
- pacientom s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou;
- pacientom so závažným zlyhávaním srdca;
- pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 59 ml/min);

- pacientom so závažným poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre C);
- pacientom s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami;
- pacientom so závažnou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

Tramadol sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch:
- pri precitlivenosti na tramadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi;
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5);
- u pacientov s epilepsiou, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou (pozri časť 4.4);
- závažná respiračná depresia.

Počas gravidity a laktácie je Delanxara kontraindikovaná (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do úvahy je potrebné vziať upozornenia a opatrenia pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén
U pacientov, ktorí majú v anamnéze alergické ochorenia, je nutné podávať liek s opatrnosťou.
Súbežnému užívaniu dexketoprofénu s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2, sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).
Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Gastrointestinálna bezpečnosť
Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby s alebo bez varovných symptómov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych udalostí. Ak sa u pacientov užívajúcich dexketoprofén vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.
Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol skomplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3), a u starších pacientov.

Tak ako pri všetkých NSAID, je potrebné preskúmať anamnézu na výskyt ezofagitídy, gastritídy a/alebo peptického vredu, aby sa zabezpečilo ich úplné vyliečenie ešte pred začatím liečby dexketoprofénom. Pacienti s gastrointestinálnymi symptómami alebo s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze sa majú monitorovať, či u nich nedochádza k tráviacim poruchám, najmä ku gastrointestinálnemu krvácaniu.
U pacientov s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) je potrebné NSAID podávať s opatrnosťou, pretože ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8).
U týchto pacientov a tiež u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálne riziko, je potrebné zvážiť kombinovanú liečbu ochrannými liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).
Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne symptómy (najmä gastrointestinálne krvácanie) predovšetkým na začiatku liečby.
Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo liečivá proti zhlukovaniu krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Renálna bezpečnosť
U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. U týchto pacientov môže mať užívanie NSAID za následok zhoršenie funkcie obličiek, retenciu tekutín a edém. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov, ktorí užívajú diuretiká alebo u tých, u ktorých môže vzniknúť hypovolémia, keďže u nich existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.
Počas liečby sa má zabezpečiť dostatočný príjem tekutín, aby sa zabránilo dehydratácii a prípadne súvisiacej zvýšenej renálnej toxicite.

Tak ako pri všetkých NSAID, v plazme môže dôjsť k zvýšeniu dusíka močoviny a kreatinínu. Tak ako pri iných inhibítoroch syntézy prostaglandínov, liečba môže byť spojená s nežiaducimi účinkami na renálny systém, čo môže viesť ku glomerulárnej nefritíde, intersticiálnej nefritíde, renálnej papilárnej nekróze, nefrotickému syndrómu a k akútnemu renálnemu zlyhaniu.

Hepatálna bezpečnosť
U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť. Tak ako pri iných NSAID, liek môže spôsobiť prechodné mierne zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene a tiež významné zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) tiež známej ako sérová glutamátoxaloacetáttransferáza (SGOT) a alanínaminotransferázy (ALT) tiež známej ako sérová glutamátpyruváttransferáza (SGPT). V prípade významného zvýšenia týchto parametrov sa musí liečba ukončiť.

Kardiovaskulárna a cerebrovaskulárna bezpečnosť
U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym srdcovým zlyhávaním v anamnéze je potrebné vhodné monitorovanie a poučenie pacientov, keďže v súvislosti s liečbou s NSAID boli hlásené retencia tekutín a edém. Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým ochorením v anamnéze, najmä u tých s predchádzajúcimi epizódami zlyhávania srdca, keďže u nich existuje zvýšené riziko srdcového zlyhania.

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (obzvlášť pri vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Dostatočné údaje na vylúčenie takéhoto rizika pri dexketoproféne nie sú k dispozícii.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca, s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení dexketoprofénom len po starostlivom zvážení. Podobne sa má zvážiť začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

Všetky neselektívne NSAID môžu inhibovať agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov. Preto sa neodporúča užívanie dexketoprofénu u pacientov, ktorí užívajú iné lieky, ktoré interferujú s hemostázou, ako je warfarín alebo iné kumaríny alebo heparíny (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených dexketoprofénom boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm je definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych tepien a potenciálne vedúcej k infarktu myokardu.

Kožné reakcie
V súvislosti s užívaním NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie (niektoré z nich smrteľné) vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií u pacientov je na začiatku liečby, vo väčšine prípadov sa reakcie objavili počas prvého mesiaca liečby. Liečba dexketoprofénom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných prejavov hypersenzitivity.

Starší pacienti
U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). U týchto pacientov sa má liečba začať najnižšou možnou dávkou.
U starších ľudí je vyššia pravdepodobnosť zhoršenia funkcií obličiek, kardiovaskulárneho systému alebo pečene (pozri časť 4.2).

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií
Dexketoprofén môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčími kiahňami. Ak sa tento liek podáva na zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.
Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne pôvodcom vzniku závažných infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nie je možné vylúčiť, či NSAID prispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča vyhnúť sa užívaniu dexketoprofénu v prípade ovčích kiahní.

Ďalšie informácie:
Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov:
- s kongenitálnou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria),
- s dehydratáciou,
- bezprostredne po veľkom chirurgickom zákroku.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovali závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok). Pri prvých prejavoch závažných reakcií hypersenzitivity po užití dexketoprofénu sa liečba musí ukončiť. V závislosti od symptómov musia akýkoľvek nutný medicínsky postup začať odborní zdravotnícki pracovníci.

U pacientov s astmou kombinovanou s chronickou rinitídou, chronickou sínusitídou a/alebo nosovou polypózou, je v porovnaní so zvyškom populácie vyššie riziko alergie na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo NSAID. Podanie tohto lieku môže spôsobiť astmatické záchvaty alebo bronchospazmus, najmä u ľudí alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchami krvotvorby, systémovým lupus erythematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva je potrebné dexketoprofén podávať s opatrnosťou.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Delanxary u detí a dospievajúcich nebola stanovená. Delanxara sa preto nemá používať u detí a dospievajúcich.

Tramadol
Tramadol sa má používať s veľkou opatrnosťou u závislých pacientov, pacientov s poranením hlavy, v šokovom stave, so zníženým stavom vedomia z neznámych príčin, s poruchami dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

U pacientov citlivých na opioidy je potrebné liek používať s opatrnosťou.

U pacientov s útlmom dýchania alebo pri súbežnom podávaní liekov s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5) alebo pri významnom prekročení odporúčanej dávky (pozri časť 4.9) je potrebná opatrnosť, pretože sa v týchto situáciách nedá vylúčiť možnosť útlmu dýchania.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg).

Okrem toho môže tramadol zvýšiť riziko vzniku kŕčových záchvatov u pacientov súbežne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčových záchvatov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku kŕčovým záchvatom sa má podávať tramadol iba vo výnimočných prípadoch.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)
Pri opakovanom podávaní opioidov ako je Delanxara sa môže rozvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie Delanxary môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia v osobnej anamnéze (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby s Delanxarou a počas liečby, sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania s cieľom získať liek (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

Riziko spojeného so súbežným užívaním sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá:
Súbežné užívanie Delanxary a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže vyústiť do sedácie, respiračnej depresie, kómy až smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liekov určené iba pre pacientov, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. V prípade rozhodnutia predpísať Delanxaru súbežne so sedatívnymi liekmi sa má použiť najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

U pacientov majú byť starostlivo sledované prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa tiež dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby sledovali tieto príznaky (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm
Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergnými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9).

Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergnými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergného lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Poruchy dýchania počas spánku
Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Adrenálna insuficiencia
Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadajúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

Metabolizácia CYP2D6
Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7 % kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpisovaných dávkach.
Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, vracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácie	Prevalencia %
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2 % až 2 %
Kaukazská	3,6 % až 6,5 %
Grécka	6,0 %
Maďarská	1,9 %
Severoeurópska	1 % až 2 %

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti
V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštrukčnému syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou
Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo podstupujúcich rozsiahle chirurgické výkony. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, ktoré by hodnotili potenciálny vplyv liekových interakcií na bezpečnostný profil Delanxary. Do úvahy je však potrebné vziať interakcie hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén
Nasledovné interakcie platia všeobecne pre nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:
- Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2) vrátane vysokých dávok salicylátov (≥ 3 g/deň): podávanie niekoľkých NSAID súbežne môže v dôsledku synergického účinku zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.
- Antikoagulanciá: NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, ako je warfarín, v dôsledku silnej väzby dexketoprofénu na plazmatické bielkoviny a inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice. Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
- Heparíny: zvýšené riziko krvácania (následkom inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice). Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
- Kortikosteroidy: existuje zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania.
- Lítium (opísané pri niekoľkých NSAID): NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi, ktorá môže dosiahnuť až toxické hodnoty (znížená renálna exkrécia lítia). Tento parameter je preto potrebné monitorovať na začiatku liečby, pri úprave liečby a pri ukončení liečby dexketoprofénom.
- Metotrexát, užívaný vo vysokých dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších: všeobecne zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klírensu protizápalovými liečivami.
- Hydantoíny (vrátane fenytoínu) a sulfónamidy: toxické účinky týchto liečiv sa môžu zvýšiť.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:
- Diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antibakteriálne aminoglykozidy a antagonisty receptorov angiotenzínu II: dexketoprofén môže znížiť účinok diuretík a antihypertenzných liekov. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) môže mať súbežné podávanie látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu a ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo antibakteriálnych aminoglykozidov za následok ďalšie zhoršenie renálnej funkcie, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Pri predpisovaní kombinácie dexketoprofénu a diuretika je nutné zabezpečiť, aby bol pacient adekvátne hydratovaný a monitorovať jeho renálnu funkciu na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch. Súbežné podávanie dexketoprofénu a draslík šetriacich diuretík môže viesť ku hyperkaliémii. Je potrebné monitorovanie koncentrácie draslíka v krvi (pozri časť 4.4).
- Metotrexát, užívaný v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň: všeobecne zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klírensu protizápalovými liečivami. Počas prvých týždňov tejto kombinovanej liečby je potrebné týždenné monitorovanie krvného obrazu. Aj u pacientov s miernou poruchou renálnej funkcie, rovnako ako u starších pacientov, je potrebný zvýšený dohľad.
- Pentoxifylín: zvýšené riziko krvácania. Je potrebné zvýšené klinické monitorovanie a častejšia kontrola doby krvácania.
- Zidovudín: riziko zvýšenej toxicity červených krviniek v dôsledku pôsobenia na retikulocyty so vznikom závažnej anémie vyskytujúcej sa týždeň po začatí liečby NSAID. Je potrebná kontrola kompletného krvného obrazu a počtu retikulocytov jeden až dva týždne po začatí liečby s NSAID.
- Deriváty sulfonylmočoviny: NSAID môžu zvyšovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny vytesnením z väzbových miest na plazmatických proteínoch.

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:
- Betablokátory: liečba NSAID môže znížiť ich antihypertenzný účinok inhibíciou syntézy prostaglandínov.
- Cyklosporín a takrolimus: NSAID môžu zvýšiť nefrotoxicitu týchto liečiv účinkami sprostredkovanými renálnymi prostaglandínmi. Počas kombinovanej liečby sa musia sledovať renálne funkcie.
- Trombolytiká: zvýšené riziko krvácania.
- Lieky proti zhlukovaniu krvných doštičiek a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

- Probenecid: plazmatické koncentrácie dexketoprofénu sa môžu zvýšiť; táto interakcia môže byť spôsobená inhibičným mechanizmom v mieste renálnej tubulárnej sekrécie a glukuronidovou konjugáciou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofénu.
- Srdcové glykozidy: NSAID môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu srdcových glykozidov.
- Mifepristón: pretože existuje teoretické riziko, že inhibítory prostaglandínsyntetázy môžu zmeniť účinnosť mifepristónu, NSAID sa nemajú užívať 8 – 12 dní po podaní mifepristónu. Limitované dôkazy naznačujú, že súbežné podanie NSAID v deň podania prostaglandínov nemá nepriaznivý vplyv na účinky mifepristónu alebo prostaglandínov na cervikálne dozrievanie alebo na kontraktilitu maternice a neznižuje klinickú účinnosť lekársky ukončenej gravidity.
- Chinolónové antibiotiká: údaje získané zo štúdií na zvieratách naznačujú, že vysoké dávky chinolónov v kombinácii s NSAID môžu zvýšiť riziko vzniku kŕčov.
- Tenofovir: pri súbežnom použití s NSAID sa v plazme môže zvýšiť dusík močoviny a kreatinín. Je potrebné monitorovať renálnu funkciu, aby sa kontroloval potenciálny synergický vplyv na renálnu funkciu.
- Deferasirox: pri súbežnom použití s NSAID sa môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej toxicity. Pri súbežnom podávaní deferasiroxu s týmito liečivami je potrebné starostlivé klinické sledovanie.
- Pemetrexed: pri súbežnom použití s NSAID sa môže znížiť eliminácia pemetrexedu, a preto je potrebné podávať vyššie dávky NSAID s opatrnosťou. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozsahu od 45 do 79 ml/min) je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pemetrexedu s dávkami NSAID 2 dni pred a 2 dni po podaní pemetrexedu.

Tramadol

<u>*Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:*</u>

- Tramadol sa nemá kombinovať s inhibítormi monoaminooxidázy (MAO) (pozri časť 4.3). Pri premedikácii inhibítormi MAO 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa zaznamenali život ohrozujúce interakcie na centrálny nervový systém, funkcie respiračného a kardiovaskulárneho systému. Rovnaké interakcie s inhibítormi MAO nie je možné počas liečby tramadolom vylúčiť.
- Pri súbežnej liečbe tramadolom a derivátmi kumarínu (napr. warfarínom) je potrebná opatrnosť, pretože sa u niektorých pacientov hlásili zvýšené hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR) so závažným krvácaním a ekchymózami.
- Neodporúča sa podávať kombináciu zmiešaných agonistov/antagonistov opioidných receptorov (napr. buprenorfín, nalbufín, pentazocín) s tramadolom, pretože za týchto okolností môže teoreticky dôjsť k zníženiu analgetického účinku čistého agonistu.

<u>*Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:*</u>

- Tramadol môže indukovať kŕče a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah pre vznik záchvatov (napr. bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať kŕče.
- Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú gabapentinoidy (gabapentín a pregabalín), benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbokej sedácii, kóme alebo smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

<u>*Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:*</u>

- Súbežné podanie tramadolu a iných liekov s centrálnym utlmujúcim účinkom alebo alkoholu môže zosilniť účinok na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8).
- Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podaní cimetidínu (inhibítor enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný.

- Súčasné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.
- V obmedzenom počte štúdií zvýšilo pred- a pooperačné podanie antiemetického antagonistu 5-HT_3 ondansetrónu potrebu tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.
- Iné liečivá známe ako inhibítory CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Počas klinického vývoja tramadolu/dexketoprofénu sa nevyskytol žiadny prípad gravidity. V klinických skúšaniach zaradených do tejto časti nebol bezpečnostný profil tramadolu/dexketoprofénu počas gravidity stanovený. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén
Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy pri užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v skorom štádiu gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov má za následok zvýšenie pre- a postimplantačnej straty a úmrtia embrya/plodu. Navyše u zvierat, ktorým bol podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas organogenézy, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych. Štúdie na zvieratách s dexketoprofénom však nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie dexketoprofénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:
- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri nižšie).

Na konci gravidity môžu byť matka a novorodenec vystavení:
- možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá môže mať za následok oddialenie alebo predĺženie pôrodu.

Tramadol
V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývin orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu.

Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentou. Neexistujú dostatočné dôkazy o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity.

Tramadol, podávaný pred alebo počas pôrodu, neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Dlhodobé užívanie počas gravidity môže viesť k vzniku novorodeneckých abstinenčných príznakov.

Vzhľadom na vyššie uvedené je Delanxara počas gravidity kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Dojčenie
Neuskutočnili sa kontrolované štúdie skúmajúce vylučovanie tramadolu/dexketoprofénu do ľudského mlieka. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén
Nie je známe, či sa dexketoprofén vylučuje do ľudského mlieka.

Tramadol
Tramadol a jeho metabolity sa zistili v malých množstvách v ľudskom materskom mlieku.

Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. Pri užití perorálnej dennej dávky do 400 mg tramadolu matkou prijme dojčené dieťa bezprostredne po pôrode priemernú dávku tramadolu odpovedajúcu 3 % dávky užitej matkou stanovenej podľa jej hmotnosti. Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo dojčenie počas liečby tramadolom sa má prerušiť. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

Vzhľadom na vyššie uvedené je Delanxara počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Fertilita
Tak ako pri iných NSAID, užívanie dexketoprofénu môže ovplyvniť plodnosť žien a jeho podávanie sa neodporúča ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktorým sa nedarí otehotnieť alebo u žien, u ktorých sa vyšetruje neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie podávania dexketoprofénu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinky známe pre jednotlivé liečivá Delanxary sa vzťahujú aj na fixnú kombináciu.

Dexketoprofén
Dexketoprofén má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže sa môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť.

Tramadol
Aj pri užívaní lieku podľa odporúčania môže tramadol vyvolať ospalosť a závraty, a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhe strojov.
To platí najmä v spojitosti s inými psychotropnými látkami a alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce udalosti aspoň potenciálne súvisiace a hlásené počas klinického skúšania tramadolu/dexketoprofénu a nežiaduce účinky, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) perorálnych liekových foriem s obsahom dexketoprofénu alebo tramadolu, pričom sú zoradené podľa tried orgánových systémov.

Frekvencie sú definované nasledovne:
- Veľmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	**Nežiaduca reakcia**	**Frekvencia**		
		tramadol/dexketoprofén	**dexketoprofén**	**tramadol**
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytóza	Menej časté		
	Neutropénia		Veľmi zriedkavé	
	Trombocytopénia		Veľmi zriedkavé	
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioedém)		Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického šoku		Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Edém hrtana	Menej časté	Zriedkavé	
Poruchy metabolizmu a výživy	Poruchy chuti			Zriedkavé
	Znížená chuť do jedla		Zriedkavé	
	Hypoglykémia			Neznáme
	Hypokaliémia	Menej časté		
Psychické poruchy	Úzkosť		Menej časté	Zriedkavé
	Kognitívna porucha			Zriedkavé
	Stav zmätenosti			Zriedkavé
	Závislosť			Zriedkavé
	Halucinácie			Zriedkavé
	Nespavosť		Menej časté	
	Zmeny nálady			Zriedkavé
	Nočné mory			Zriedkavé
	Psychotická porucha	Menej časté		
	Poruchy spánku			Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia			Zriedkavé
	Závraty	Časté	Menej časté	Veľmi časté
	Epilepsia			Zriedkavé
	Bolesť hlavy	Menej časté	Menej časté	Časté
	Mimovoľné svalové kontrakcie			Zriedkavé
	Parestézia		Zriedkavé	Zriedkavé
	Senzorické poruchy			Zriedkavé
	Sérotonínový syndróm			Neznáme
	Ospalosť	Menej časté	Menej časté	Časté
	Poruchy reči			Neznáme
	Synkopa		Zriedkavé	Zriedkavé
	Tremor			Zriedkavé
Poruchy oka	Rozmazané videnie		Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Mydriáza			Neznáme
	Mióza			Zriedkavé
	Periorbitálny edém	Menej časté		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus		Veľmi zriedkavé	
	Vertigo	Menej časté	Menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia			Zriedkavé
	Palpitácie		Menej časté	Menej

				časté
	Tachykardia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Kounisov syndróm		Neznáme	
Poruchy ciev	Obehový kolaps			Menej časté
	Sčervenenie		Menej časté	
	Hypertenzná kríza	Menej časté		
	Hypotenzia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	
	Ortostatická hypotenzia			Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bradypnoe		Zriedkavé	
	Bronchospazmus		Veľmi zriedkavé	
	Dyspnoe		Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Respiračný útlm			Menej časté
	Štikútanie			Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálny diskomfort			Menej časté
	Abdominálna distenzia	Menej časté		Menej časté
	Bolesť brucha		Časté	
	Zápcha	Menej časté	Menej časté	Časté
	Hnačka		Časté	Menej časté
	Sucho v ústach		Menej časté	Časté
	Dyspepsia	Menej časté	Časté	
	Plynatosť		Menej časté	
	Gastritída		Menej časté	
	Podráždenie gastrointestinálneho traktu		Menej časté	
	Nauzea	Časté	Časté	Veľmi časté
	Pankreatitída		Veľmi zriedkavé	
	Krvácanie z peptického vredu		Zriedkavé	
	Perforácia peptického vredu		Zriedkavé	
	Peptický vred		Zriedkavé	
	Napínanie na vracanie			Menej časté
	Vracanie	Časté	Časté	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída		Zriedkavé	
	Hepatocelulárne poškodenie		Zriedkavé	
	Zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov vrátane abnormálnych výsledkov testu funkcie pečene a zvýšenej	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé

	hodnoty gama-glutamyltransferázy			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné		Zriedkavé	
	Opuch tváre	Menej časté	Veľmi zriedkavé	
	Nadmerné potenie	Menej časté	Zriedkavé	Časté
	Fotosenzitívna reakcia		Veľmi zriedkavé	
	Pruritus		Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Vyrážka		Menej časté	Menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm		Veľmi zriedkavé	
	Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)		Veľmi zriedkavé	
	Žihľavka	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
	Fixná lieková erupcia		Neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta		Zriedkavé	
	Slabosť			Zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Dyzúria			Zriedkavé
	Hematúria	Menej časté		
	Porucha močenia			Zriedkavé
	Nefritída		Veľmi zriedkavé	
	Nefrotický syndróm		Veľmi zriedkavé	
	Polyúria		Zriedkavé	
	Akútne zlyhanie obličiek		Zriedkavé	
	Retencia moču			Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Porucha menštruácie		Zriedkavé	
	Porucha prostaty		Zriedkavé	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté	Menej časté	
	Triaška	Menej časté	Menej časté	
	Diskomfort	Menej časté		
	Abnormálny pocit	Menej časté		
	Syndróm z vysadenia lieku (agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy: zriedkavé; panické ataky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy – t. j. zmätenosť, bludy,			Zriedkavé /veľmi zriedkavé

	depersonalizácia, derealizácia, paranoja)			
	Únava		Menej časté	Časté
	Celkový pocit nepohodlia		Menej časté	
	Periférny edém		Zriedkavé	
	Bolesť		Menej časté	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený tlak krvi	Menej časté	Zriedkavé	Zriedkavé
	Zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy v krvi	Menej časté		
	Zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	Menej časté		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Lieková závislosť
Opakované užívanie Delanxary môže viesť k liekovej závislosti aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Dexketoprofén-tramadol
V klinickom skúšaní medzi najčastejšie pozorované nežiaduce účinky patrili vracanie (2,9 % pacientov), nauzea (2,7 % pacientov) a závraty (1,1 % pacientov).

Dexketoprofén
Gastrointestinálne: najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sa týkajú gastrointestinálneho traktu. Najmä u starších pacientov sa môžu vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy smrteľné (pozri časť 4.4). Po podaní lieku boli hlásené nauzea, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Menej často sa pozorovala gastritída. V súvislosti s liečbou s NSAID sa hlásili edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Tak ako pri iných NSAID sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky: aseptická meningitída, ktorá sa môže vyskytnúť najmä u pacientov so systémovým lupus erythematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva, a hematologické reakcie (purpura, aplastická a hemolytická anémia a zriedkavo agranulocytóza a medulárna hypoplázia).

Bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (veľmi zriedkavé).

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (obzvlášť pri vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Tramadol
Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky súvisiace s tramadolom patria nauzea a závraty, pričom oba nežiaduce účinky sa vyskytli u viac ako 10 % pacientov.

Ak sa významne prekročí odporúčaná dávka a súbežne sa podávajú iné látky s centrálnym utlmujúcim účinkom (pozri časť 4.5), môže dôjsť k respiračnému útlmu.

Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.

Epileptiformné kŕče sa vyskytovali najmä po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnom podaní liekov, ktoré môžu znižovať prah pre vznik záchvatov alebo sami vyvolávajú cerebrálne konvulzie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Symptómy z vysadenia lieku sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov. Môžu to byť: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy.

Medzi ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a nezvyčajné CNS symptómy (t. j. zmätenosť, bludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinického skúšania sa nezaznamenali žiadne prípady predávkovania. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Príznaky

Dexketoprofén
Symptomatológia po predávkovaní dexketoprofénom nie je známa.
Lieky obsahujúce dexketoprofén spôsobujú gastrointestinálne poruchy (vracanie, anorexia, bolesť brucha) a neurologické poruchy (somnolencia, vertigo, dezorientácia, bolesť hlavy).

Tramadol
V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť rovnaké symptómy ako pri centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Dexketoprofén
V prípade náhodného alebo nadmerného užitia lieku je potrebné ihneď začať symptomatickú liečbu podľa klinického stavu pacienta. V prípade užitia viac ako 5 mg/kg dospelým alebo dieťaťom sa v priebehu 1 hodiny od požitia má podať aktívne uhlie. Dexketoprofén sa môže odstrániť dialýzou.

Tramadol
Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (a zabrániť aspirácii) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a cirkuláciu. Antidotum pri útlme dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má intravenózne podať diazepam. V prípade perorálnej intoxikácie sa v priebehu dvoch hodín od požitia tramadolu odporúča gastrointestinálna dekontaminácia aktívnym uhlím.

Tramadol sa môže odstrániť dialýzou, ale zo séra sa len minimálne eliminuje hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Liečba akútnej intoxikácie tramadolom len samotnou hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je preto vhodná na detoxikáciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami, ATC kód: N02AJ14

Mechanizmus účinku

Dexketoprofén je trometamínová soľ kyseliny S-(+)-2-(3-benzoylfenyl) propiónovej, analgetický, protizápalový a antipyretický liek, ktorý patrí do skupiny nesteroidných protizápalových liekov (M01AE).

Mechanizmus účinku nesteroidných protizápalových liekov súvisí s redukciou syntézy prostaglandínov inhibíciou dráhy cyklooxygenázy. Predovšetkým je to inhibícia transformácie kyseliny arachidónovej na cyklické endoperoxidy, PGG_2 a PGH_2, ktoré vytvárajú prostaglandíny PGE_1, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ a PGD_2 a aj prostacyklín PGI_2 a tromboxány (TxA_2 a TxB_2). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže navyše ovplyvniť iné mediátory zápalu, ako sú kiníny, ktoré pôsobia nepriamo a toto pôsobenie môže doplňovať priamy účinok.

V štúdiách na zvieratách a u ľudí sa dokázalo, že dexketoprofén inhibuje aktivitu COX-1 a COX-2.

Tramadólium-chlorid je centrálne pôsobiace syntetické opioidné analgetikum. Je to neselektívny, čiastočný agonista opioidných receptorov μ, δ a κ s vyššou afinitou k μ-receptorom. Opioidná aktivita je v dôsledku nízkej afinity väzby pôvodného liečiva aj vyššej afinity väzby O-demetylovaného metabolitu M1 na μ-opioidné receptory. Vo zvieracích modeloch je M1 až šesťkrát silnejší ako tramadol pri navodzovaní analgézie a dvestokrát silnejší pri väzbe na μ-opioidy.
V niekoľkých testoch na zvieratách je tramadolom indukovaná analgézia len čiastočne antagonizovaná antagonistom opiátov naloxónom. Relatívny podiel tramadolu aj M1 na ľudskej analgézii závisí od koncentrácie každej zložky v plazme.

Ukázalo sa, že tramadol, podobne ako iné opioidné analgetiká, inhibuje *in vitro* spätné vychytávanie noradrenalínu a sérotonínu. Tieto mechanizmy sa môžu nezávisle podieľať na celkovom analgetickom profile tramadolu.

Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá na rozdiel od morfínu tlmivý účinok na dýchanie. Gastrointestinálna motilita je tiež menej ovplyvnená. Účinky na kardiovaskulárny systém sú vo všeobecnosti mierne. Účinok tramadolu sa udáva ako 1/10 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinku morfínu.

Farmakodynamické účinky
Predklinické štúdie ukázali synergickú interakciu medzi liečivami zistenú na modeloch akútneho aj chronického zápalu a naznačili, že nižšie dávky každého liečiva umožňujú dosiahnuť účinnú analgéziu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
V klinickom skúšaní vykonanom na niekoľkých modeloch stredne silnej až silnej nociceptívnej bolesti (vrátane bolesti zubov, somatickej bolesti a viscerálnej bolesti) sa dokázala účinná analgetická aktivita tramadolu/dexketoprofénu.

V dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s paralelnou skupinou a opakovaným podávaním, do ktorého bolo zaradených 606 pacientiek so stredne silnou až silnou bolesťou po abdominálnej hysterektómii s priemerným vekom 47,6 (v rozsahu od 25 do 73), sa hodnotila analgetická účinnosť kombinácie v porovnaní s jednotlivými liečivami pomocou priemerov súčtov hodnôt zmeny intenzity bolesti za časový interval 8 hodín (SPID8) po prvej dávke skúmaného lieku, pričom intenzita bolesti sa hodnotila na 100 mm vizuálnej analógovej stupnici (VAS). Vyššia hodnota SPID znamenala väčšiu úľavu od bolesti. Liečba tramadolom/dexketoprofénom mala za následok významne väčší analgetický

účinok ako pri podaní samostatných liečiv pri rovnakej dávke (25 mg dexketoprofénu) alebo pri vyššej dávke (100 mg tramadolu) s týmito výsledkami: tramadol/dexketoprofén (241,8), dexketoprofén 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Po prvých 8 hodinách po podaní tramadolu/dexketoprofénu pacienti zaznamenali významne nižšiu intenzitu bolesti (priemer PI (*Pain Intensity*)-VAS = 33,6) so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) v porovnaní s dexketoprofénom 25 mg (priemer PI-VAS = 42,6) a tramadolom 100 mg (priemer PI-VAS = 42,9). Superiorita analgetického účinku sa prejavila aj po 56 hodinách po opakovaných dávkach podaných podľa dávkovacej schémy v ITT populácii, z ktorej boli vylúčení pacienti, ktorí nedostali aktívnu liečbu ako prvú jednotlivú dávku, so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) medzi tramadolom/dexketoprofénom a dexketoprofénom 25 mg (-8,4) a tramadolom 100 mg (-5,5).

Pacienti liečení tramadolom/dexketoprofénom mali nižšiu potrebu záchrannej medikácie na kontrolu bolesti (11,8 % pacientov v porovnaní s 21,3 % pacientov ($p = 0,0104$) s dexketoprofénom 25 mg a 21,4 % ($p = 0,0097$) s tramadolom 100 mg). Ak sa zoberie do úvahy účinok použitia záchrannej medikácie, superiorita analgetického účinku tramadolu/dexketoprofénu pri opakovanom použití po 56 hodinách je výraznejšia, dosahuje rozdiel v parametri PI-VAS v prospech tramadolu/dexketoprofénu oproti dexketoprofénu (-11,0) a tramadolu (-9,1) so štatistickou významnosťou $p \leq 0,0001$).

V dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s paralelnou skupinou a opakovaným podávaním, do ktorej bolo zaradených 641 pacientov so stredne silnou až silnou bolesťou po úplnej náhrade bedrového kĺbu s priemerným vekom 61,9 (v rozsahu od 29 do 80), sa hodnotila analgetická účinnosť kombinácie v porovnaní s jednotlivými liečivami za časový interval 8 hodín (SPID8) po prvej dávke skúmaného lieku. Liečba tramadolom/dexketoprofénom mala za následok významne väčší analgetický účinok ako pri podaní jednotlivých liečiv pri rovnakej dávke (25 mg dexketoprofénu) alebo pri vyššej dávke (100 mg tramadolu); tramadol/dexketoprofén (246,9), dexketoprofén 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Po prvých 8 hodinách po podaní tramadolu/dexketoprofénu pacienti zaznamenali významne nižšiu intenzitu bolesti (priemer PI-VAS = 26,3) so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) v porovnaní s dexketoprofénom 25 mg (priemer PI-VAS = 33,6) a tramadolom 100 mg (priemer PI-VAS = 33,7).

Superiorita analgetického účinku sa prejavila aj po 56 hodinách po opakovaných dávkach podaných podľa dávkovacej schémy v ITT populácii, z ktorej boli vylúčení pacienti, ktorí nedostali aktívnu liečbu ako prvú jednotlivú dávku, so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) medzi tramadolom/dexketoprofénom a dexketoprofénom 25 mg (-8,1) a tramadolom 100 mg (-6,3).

Pacienti liečení tramadolom/dexketoprofénom mali nižšiu potrebu záchrannej medikácie na kontrolu bolesti, 15,5 % pacientov v porovnaní s 28,0 % pacientov ($p = 0,0017$) s dexketoprofénom 25 mg a 25,2 % ($p = 0,0125$) s tramadolom 100 mg. Ak sa zoberie do úvahy účinok použitia záchrannej medikácie, superiorita analgetického účinku tramadolu/dexketoprofénu pri opakovanom použití po 56 hodinách je výraznejšia, dosahuje rozdiely v parametri PI-VAS v prospech tramadolu/dexketoprofénu oproti dexketoprofénu (-10,4) a tramadolu (-8,3) so štatistickou významnosťou $p < 0,0001$.

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinností predložiť výsledky štúdií s tramadolom/dexketoprofénom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe akútnej bolesti stredne silnej až silnej intenzity (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podanie dexketoprofénu a tramadolu nemalo u zdravých ľudí žiadny vplyv na farmakokinetické parametre oboch liečiv.

U zdravých dospelých sa najvyššie plazmatické koncentrácie dexketoprofénu dosahujú približne za 30 minút (v rozsahu od 15 do 60 min) a najvyššie plazmatické koncentrácie tramadolu za 1,6 až 2 hodiny.

Dexketoprofén

Absorpcia
Po perorálnom podaní dexketoprofénu ľuďom sa maximálna plazmatická koncentrácia C_{max} dosiahne za 30 min (v rozsahu od 15 do 60 min). Pri súbežnom podaní s jedlom sa AUC nemení, ale C_{max} dexketoprofénu klesá a miera jeho absorpcie sa oneskoruje (zvýšený t_{max}).

Distribúcia
Distribučný polčas dexketoprofénu je 0,35 h a eliminačný polčas je 1,65 h. Tak ako u iných liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny (99 %), priemerný distribučný objem je menej ako 0,25 l/kg.

Vo farmakokinetických štúdiách s opakovaným podávaním sa zistilo, že AUC získané po poslednej dávke sa nelíši od AUC získanej po podaní jednorazovej dávky, čo dokazuje, že nedochádza k akumulácii lieku.

Biotransformácia a eliminácia
Po podaní dexketoprofénu sa v moči nachádza len S-(+) enantiomér, čo dokazuje, že u ľudí nedochádza ku žiadnej konverzii na R-(-) enantiomér. Dexketoprofén sa eliminuje hlavne glukuronidovou konjugáciou a následnou renálnou exkréciou.

Tramadol

Absorpcia
Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je približne 70 % bez ohľadu na súbežné podanie s jedlom.

Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolom je pravdepodobne v dôsledku nízkeho„first-pass“ metabolizmu. „First-pass“ metabolizmus je po perorálnom podaní maximálne 30 %.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ($V_{d,ß}$ = 203 ± 40 l). Väzba na proteíny je okolo 20 %.

Po jednorazovom perorálnom podaní 100 mg tramadolu vo forme kapsúl alebo tabliet mladým zdravým dobrovoľníkom sa maximálne plazmatické koncentrácie detegovali približne za 15 až 45 minút s priemernými C_{max} 280 až 208 mikrogramov/l a T_{max} 1,6 až 2 hodiny.

Distribúcia
Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. Veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-desmetyl derivátu boli nájdené v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % podanej dávky, v uvedenom poradí).

Biotransformácia
U ľudí sa tramadol metabolizuje prevažne N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Doteraz sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie na zvieratách ukázali, že O-desmetyltramadol je dva- až štyrikrát účinnejší ako pôvodné liečivo. Jeho polčas $t_{½ß}$ (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 h (v rozsahu 5,4 – 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP3A4 a CYP2D6) zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu.

Eliminácia
Eliminačný polčas $t_{½ß}$ je približne 6 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže

byť predĺžený približne 1,4-krát.

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej podanej dávky. V prípade poškodenia pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie 13,3 ± 4,9 h (tramadol) a 18,5 ± 9,4 h (O-desmetyltramadol), v extrémnom prípade 22,3 h a 36 h, v uvedenom poradí. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty 11 ± 3,2 h a 16,9 ± 3 h, v extrémnom prípade 19,5 h a 43,2 h, v uvedenom poradí.

Linearita/nelinearita
Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentráciami a analgetickým účinkom je závislý na dávke, ale v ojedinelých prípadoch sa značne líši. Účinná sérová koncentrácia je zvyčajne 100 – 300 ng/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia tramadólium-chlorid a dexketoprofén
Predklinické údaje tejto kombinácie získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Kombinácia dexketoprofénu a tramadolu nemala pri *in vitro* ani *in vivo* testoch významný vplyv na kardiovaskulárny systém. Pri tejto kombinácii sa pozoroval nižší účinok na gastrointestinálny prechod ako pri samotnom tramadole.
V 13 týždňov trvajúcej štúdii chronickej toxicity u potkanov bola hladina, pri ktorej sa nepozorujú žiadne nežiaduce účinky (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) 6 mg/kg/deň pre dexketoprofén a 36 mg/kg/deň pre tramadol (najvyššie testované dávky), a to pri podávaní samostatne alebo ako kombinácia (čo zodpovedá NOAEL pri expozícii podľa AUC po jednorazovej dávke 25,10-násobku expozície dexketoprofénu u ľudí a 1,38-násobku expozície tramadolu u ľudí, pri jedinej klinickej dávke 25 mg dexketoprofénu a 75 mg tramadolu).
Nezistili sa žiadne nové toxicity, ktoré ešte neboli popísané pre dexketoprofén alebo tramadol.

Dexketoprofén
Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a imunofarmakológie neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na myšiach a opiciach určili hladinu, pri ktorej sa nepozorujú žiadne nežiaduce účinky (NOAEL) 3 mg/kg/deň. Hlavným nežiaducim účinkom pozorovaným pri vysokých dávkach boli gastrointestinálne erózie a vredy, ktoré vznikli v závislosti od dávky.

Tramadol
Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom počas 12 mesiacov sa v súvislosti s liečivom neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli iba prejavy podráždenia centrálneho nervového systému: nepokoj, salivácia, kŕče a úbytok telesnej hmotnosti. Potkany tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg a psy 10 mg/kg telesnej hmotnosti, rektálna dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolala žiadnu reakciu. U samíc potkanov mali dávky tramadolu vyššie ako 50 mg/kg/deň toxické účinky a zvýšili neonatálnu mortalitu. Retardácia potomstva sa vyskytla vo forme porúch osifikácie a oneskoreného otvorenia vagíny a očí. Fertilita samcov nebola ovplyvnená. Po podaní vyšších dávok (viac ako 50 mg/kg/deň) vykazovali samice zníženú mieru gravidít. Pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg sa pozorovali u samíc králikov toxické účinky a u potomstva anomálie skeletu.
V niektorých *in vitro* testoch sa potvrdili mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa podobné účinky nezistili. V súvislosti s týmito poznatkami môže byť tramadol klasifikovaný ako nemutagénny. Štúdie tumorigénneho potenciálu tramadólium-chloridu boli robené na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch neukázala žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdii na myšiach sa u samcov zistil zvýšený výskyt adenómov pečeňových buniek (od dávky závislé, nevýznamné

zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie výskytu pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie od dávky závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
mikrokryštalická celulóza (E 460)
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal
polyvinylalkohol (E 1203)
makrogol 3350 (E 1521)
oxid titaničitý (E 171)
mastenec (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC//papier/Al): 10, 15, 20, 30 a 50 filmom obalených tabliet, v škatuľke.
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 15, 20, 30 a 50 filmom obalených tabliet, v škatuľke.
Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//papier/Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 a 50 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.
Perforovaný blister s jednotlivými dávkami (OPA/Al/PVC//Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 a 50 x 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0285/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. augusta 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).