

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tradocomp 37,5 mg/325 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 37,5 mg tramadólum-chloridu a 325 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Takmer biele okrúhle tablety s deliacou ryhou, priemeru 12 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

Tradocomp 37,5 mg/325 mg je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie Tradocompu má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie Tradocompu má byť vyhradené pacientom, ktorých stredná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu.

Dávkovanie sa má prispôsobiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta. Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka pre analgéziu. Celková dávka 8 tabliet (zodpovedá 300 mg tramadólum-chloridu a 2 600 mg paracetamolu) denne sa nemá prekročiť. Dávkovací interval nemá byť kratší ako šesť hodín.

Dospelí a dospievajúci (12 rokov a starší)

Úvodná odporúčaná dávka sú dve tablety Tradocompu. Ďalšie dávky sa môžu podať, ako je potrebné, neprekračujúc 8 tabliet za deň (zodpovedá 300 mg tramadolu a 2 600 mg paracetamolu).

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tradocomp sa za žiadnych okolností nemá podávať dlhšie, ako je striktne nevyhnutné (pozri tiež časť 4.4). Ak sa v dôsledku podstaty a závažnosti choroby vyžaduje opakované použitie alebo dlhodobá liečba Tradocompom, má sa vykonávať starostlivé, pravidelné sledovanie (ak je to možné, s prestávkami v liečbe), aby sa zistilo, či je pokračovanie liečby nevyhnutné.

Pediatrická populácia

U detí mladších ako 12 rokov sa účinné a bezpečné použitie Tradocompu nestanovilo. Liečba tejto populácie sa preto neodporúča.

Starší pacienti

U starších pacientov do 75 rokov bez klinicky potvrdenej hepatálnej alebo renálnej insuficiencie, zvyčajne nie je potrebná úprava dávkovania. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžená eliminácia. Preto, ak je to potrebné, sa má dávkovací interval predĺžiť podľa požiadaviek pacienta.

Porucha funkcie obličiek/dialýza

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa požiadaviek pacienta.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je eliminácia tramadolu spomalená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu podľa požiadaviek pacienta (pozri časť 4.4). Vzhľadom na to, že Tradocomp obsahuje paracetamol, nesmú ho užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa musia prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nemajú sa lámať ani žuvať.

Ciele liečby a prerušenie liečby

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiace analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- Tradocomp sa nemá podávať pacientom, ktorí súbežne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- Ťažká porucha funkcie pečene,
- Liečbou nekontrolovaná epilepsia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších:

Maximálna dávka 8 tabliet Tradocompu sa nesmie prekročiť. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacienti majú byť upozornení, že bez pokynu lekára nemajú prekročiť odporúčanú dávku

a nemajú súbežne používať žiadny iný paracetamol (vrátane voľnopredajného) alebo lieky obsahujúce tramadolium-chlorid.

Tradocomp sa pri ťažkej obličkovej nedostatočnosti (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.

Tradocomp sa nemá používať pri ťažkej poruche funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickým alkoholovým ochorením pečene sú väčšie riziká predávkovania paracetamolom. V stredne ťažkých prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.

Tradocomp sa neodporúča pri ťažkej respiračnej nedostatočnosti.

Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých na opioidoch. I keď je tramadol agonista opioidov, nemôže potlačiť príznaky z vysadenia morfinu.

Kŕče boli zaznamenané u pacientov liečených tramadolom, ktorí boli náchylní k záchvatom alebo užívali iné lieky, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov, obzvlášť selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálne anestetiká. Epileptickí pacienti kontrolovaní liečbou alebo pacienti náchylní ku kŕčom sa majú liečiť Tradocompom iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu presahujú odporúčaný horný limit dávky.

Súbežné použitie opioidných agonistov-antagonistov (nalbufín, buprenorfín, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Poruchy dýchania počas spánku

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

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky. Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Metabolizmus 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, ktorá môže byť život ohrozujúca a veľmi zriedkavo smrteľná. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

Populácia	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 obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

Opatrenia pri používaní

Riziko súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky:

Súbežné užívanie Tradocompu a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, môže mať za následok útlm, respiračnú depresiu, kómu a smrť. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežného užívania sedatívnych liekov vyhradené len pre pacientov, u ktorých nie je možná iná vhodná alternatívna liečba. Ak sa prijme rozhodnutie predpísať Tradocomp súbežne so sedatívными liekmi, má sa predpísať najnižšia účinná dávka a doba trvania súbežnej liečby by mala byť čo najkratšia. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní, pokiaľ ide o prejavy a príznaky respiračnej depresie a útlmu. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o uvedených príznakoch (pozri časť 4.5).

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

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

Pred začatím liečby s liekom Tradocomp 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 objavujú, 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. Tradocomp sa má používať so zvýšenou opatrnosťou u pacientov s úrazom hlavy, náchylných ku konvulzívnym poruchám, poruchám žľazových ciest, v šokovom stave, v pozmenenom stave vedomia z neznámych príčin, s poruchou centra dýchania alebo funkcie dýchania alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Príznaky z vysadenia lieku, podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vynechaní opiátov sa môžu vyvinúť už pri terapeutických dávkach a pri krátkodobej liečbe (pozri časť 4.8).

Symptómom z vysadenia lieku sa možno vyhnúť znížením dávok počas vysadzovania lieku, najmä po dlhodobej liečbe. Zriedkavo sa zaznamenali prípady závislosti a abúzu (pozri časť 4.8).

V jednej štúdii sa pri použití tramadolu počas celkovej anestézie s enfluranom a oxidom dusným zaznamenalo vystupňovanie intraoperačného návratu k vedomiu. Až kým nebudú dostupné ďalšie informácie, je potrebné sa použitiu tramadolu počas plánovanej ľahkej anestézie vyhnúť.

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa alebo u pacientov s podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickú dávku alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Adrenálna insuficiencia

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné použitie je kontraindikované s:

- Neselektívnymi inhibítormi MAO
Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.
- A-selektívnymi inhibítormi MAO
Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.
Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.
- B-selektívnymi inhibítormi MAO
Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, chvenie, stav zmätenosti, dokonca kóma.

V prípade súbežnej liečby inhibítormi MAO sa musí pred liečbou tramadolom urobiť dvojtyždňový odklad.

Neodporúča sa súbežné použitie s:

- Alkoholom
Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

Účinok na bdelosť môže vedenie vozidiel a obsluhu strojov urobiť nebezpečnými.
Vyhnúť sa užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

- Karbamazepínom a inými induktormi enzýmov
Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadolu.
- Agonistami-antagonistami opioidov (buprenorfín, nalbufrín, pentazocín)
Zníženie analgetického účinku kompetitívnym blokujúcim účinkom na receptoch s rizikom výskytu syndrómu z vysadenia.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť:

- Tramadol môže indukovať záchvaty kŕčov a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu, (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať záchvaty kŕčov.
- Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergických liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (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).
- Iné opioidné deriváty (vrátane antitusík a substituenej liečby) zvyšujú riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne v prípade predávkovania.
- Iné lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusík a substituenej liečby), iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén: Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Účinok na bdelosť môže vedenie motorových vozidiel a obsluhu strojov urobiť nebezpečnými. Súbežné užívanie lieku Tradocomp s gabapentínoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k útlmu dýchania, hypotenzii, silnej sedácii, kóme alebo smrti.
- Sedatíva ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky: Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi ako sú benzodiazepíny alebo podobné lieky, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).
- Keď sa podáva Tradocomp súbežne s látkami podobnými warfarínu, má sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času z dôvodu hlásení o zvýšenom INR.
- V obmedzenom počte skúšaní predoperačnej alebo pooperačnej aplikácie antiemetického 5-HT₃ antagonistu ondansetrónu vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnými bolesťami.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže Tradocomp je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa používať v gravidite.

Údaje týkajúce sa paracetamolu

Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné na to, aby sa dospelo k záveru o reprodukčnej toxicite. Veľké množstvo údajov o gravidných ženách nenaznačuje malformačnú ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie neurovývoja u detí vystavených paracetamolu *in utero* ukazujú nepresvedčivé výsledky.

Údaje týkajúce sa tramadolu

Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistujú dostatočné dôkazy schopné stanoviť bezpečnosť tramadolu u gravidných žien. Tramadol podávaný pred a počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky relevantné. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k abstinenčným príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návyku.

Dojčenie

Keďže Tradocomp je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia. Alternatívne sa má dojčenie počas liečby Tradocompom prerušiť. Po jednorazovej dávke Tradocompu nie je vo všeobecnosti potrebné prerušiť dojčenie.

Údaje týkajúce sa paracetamolu

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve.

Údaje týkajúce sa tramadolu

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

Fertilita

Sledovanie po uvedení lieku na trh nenaznačilo účinok tramadolu na fertilitu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na fertilitu. S kombináciou tramadolu a paracetamolu sa nevykonali žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tramadol môže spôsobiť ospalosť alebo závraty, ktoré sa môžu stupňovať alkoholom alebo inými CNS tlmiivými látkami. Ak sa prejaví tento vplyv, pacient nemá viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Frekvencie sú uvedené nasledovne:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\,000$
Neznáme	Frekvencia sa z dostupných údajov nedá stanoviť

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: Hypoglykémia, metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Psychické poruchy

- Časté: Stav zmätenosti, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, euforická nálada), poruchy spánku
- Menej časté: Depresia, halucinácie, nočné mory
- Zriedkavé: Delírium, lieková závislosť
- Veľmi zriedkavé: Abúzus

Poruchy nervového systému

- Veľmi časté: Závraty, spavosť
- Časté: Bolesť hlavy, chvenie
- Menej časté: Mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia
- Zriedkavé: Ataxia, kŕče, synkopa, poruchy reči

Poruchy oka

- Zriedkavé: Neostre videnie, mióza, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu

- Menej časté: Tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- Menej časté: Palpitácie, tachykardia, arytmia

Cievne poruchy

- Menej časté: Hypertenzia, návaly horúčavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- Menej časté: Dyspnoe

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- Veľmi časté: Nauzea
- Časté: Vracanie, zápcha, suchosť v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia
- Menej časté: Dysfágia, meléna

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- Časté: Hyperhidróza, pruritus
- Menej časté: Kožné reakcie (napr. vyrážky, urtikária)

Poruchy obličiek a močových ciest

- Menej časté: Albuminúria, poruchy močenia (dyzúria a retencia moču)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Menej časté: Triaška, bolesť na hrudi

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Menej časté: Zvýšenie transamináz

Hoci sa počas klinických skúšaní nepozorovali nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré súvisia s podávaním tramadolu alebo paracetamolu, nedá sa ich výskyt vylúčiť:

Tramadol

Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps.

- Postmarketingové sledovanie tramadolu odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady: alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, dýchavičnosť, angioedém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady: zmeny chuti, motorická slabosť, útlm dýchania.
- Po podaní tramadolu sa môžu vyskytnúť psychické vedľajšie účinky, ktorých charakter a intenzita sa individuálne menia (v závislosti od osobnosti a dĺžky liečby). Tieto účinky zahŕňajú zmeny nálady (zvyčajne euforická nálada, príležitostne dysfória), zmeny aktivity (zvyčajne potlačenie, príležitostne zvýšenie) a zmeny v kognitívnej a senzorickej kapacite (napr. poruchy vnímania osobnosti).
- Zaznamenalo sa zhoršenie astmy, i keď sa príčinný vzťah nepotvrdil.
- Neznáme: štikútko.
- Neznáme: sérotonínový syndróm
- Môžu sa vyskytnúť nasledovné príznaky reakcií z vysadenia lieku, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: vzrušenie, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli nasledovné iné symptómy, po náhlom vysadení tramadolu: panické ataky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézia, tinitus a neobvyklé CNS symptómy.

Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita, vrátane kožných vyrážok. Zaznamenali sa poruchy krvotvorby, vrátane trombocytopénie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahujú k paracetamolu.
- Niekoľko hlásení naznačuje, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Hlásili sa veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií.
- Poruchy metabolizmu a výživy: U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutátomová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

Lieková závislosť

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Tradocomp je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania môžu príznaky zahŕňať znaky a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadolom:

V zásade sa očakávajú podobné príznaky intoxikácie tramadolom ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opioidov). Tieto účinky zahŕňajú predovšetkým miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až po kómu, kŕče a respiračný útlm až po zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Príznaky predávkovania paracetamolom:

Predávkovanie sa týka najmä malých detí. Symptómy predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách sú bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže objaviť 12 - 48 hodín po užití. Môžu sa vyskytnúť abnormality glukózového metabolizmu a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave sa môže poškodenie pečene vyvinúť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže rozvinúť dokonca za neprítomnosti závažného poškodenia pečene. Hlásili sa srdcové arytmie a pankreatitída.

Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 7,5 – 10 g alebo viac paracetamolu. Stanovilo sa, že prebytočné množstvá toxických metabolitov (zvyčajne primerane detoxikované glutatiónom, keď sa užívajú normálne dávky paracetamolu) sa ireverzibilne viažu na pečňové tkanivo.

Záchranná liečba:

- Okamžitý presun na špecializovanú jednotku.
- Podpora dýchacích a obehových funkcií.
- Pred začatím liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a vykonanie pečňových testov.
- Pečňové testy sa vykonávajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizuje.
- Vyprázdnenie žalúdka prinútením pacienta k vracaniu (ak je pacient pri vedomí) podráždením alebo výplachom žalúdka.
- Musia sa začať podporné opatrenia, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií; na odvrátenie dychového útlmu sa má použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.
- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Preto liečba akútnej intoxikácie Tradocomom len hemodialýzou alebo hemofiltráciou nie je vhodná na detoxikáciu.

Okamžitá liečba je v starostlivosti pri predávkovaní paracetamolom podstatná. Pacienti sa musia urgentne hospitalizovať na okamžité ošetrovanie i napriek nedostatku významných včasných príznakov. Každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý užil okolo 7,5 g alebo viac paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, alebo každé dieťa, ktoré užilo ≥ 150 mg/kg paracetamolu v predchádzajúcich 4 hodinách, musí podstúpiť výplach žalúdka. Koncentrácie paracetamolu v krvi sa musia merať neskôr ako 4 hodiny po predávkovaní, aby bolo možné určiť riziko rozvoja poškodenia pečene (pomocou normogramu predávkovania paracetamolom). Môže sa vyžadovať podávanie perorálneho metionínu alebo intravenózneho N-acetylcysteínu (NAC), ktoré môžu mať priaznivý účinok až do aspoň 48 hodín po predávkovaní. Podávanie intravenózneho NAC je najpriaznivejšie, keď sa začne do 8 hodín od užívania nadmernej dávky. Avšak NAC sa má podať aj vtedy, keď je čas podania vyšší ako 8 hodín po predávkovaní a má pokračovať v priebehu celého terapeutického postupu. Liečba NAC musí začať ihneď, keď je podozrenie na masívne predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na hlásené množstvo užitého paracetamolu, antidotum paracetamolu, NAC, sa má podať perorálne alebo intravenózne čo najrýchlejšie ako je to možné. Ak je to možné, do 8 hodín po predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy v kombinácii s neopiodnými analgetikami
ATC kód: N02AJ13

Analgetiká

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista μ , δ a κ opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ receptorom. Iné mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku sú inhibícia spätného neuronálneho vychytávania noradrenalinu a zlepšenie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá na rozdiel od morfinu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinok na kardiovaskulárny systém je obvyčajne slabý. Sila tramadolu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinu morfinu.

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

Tramadol/paracetamol je vo WHO rebríčku bolesti zaradený ako analgetikum II. stupňa a lekár ho musí podľa toho využívať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tramadol sa podáva v racemickej forme a [-] a [+] formy tramadolu a jeho metabolit M1 sa zistili v krvi. Hoci sa tramadol po podaní rýchlo absorbuje, jeho absorpcia je pomalšia (a jeho polčas dlhší) ako u paracetamolu.

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety tramadolu/paracetamolu sa dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] po 1,8 hodine a 4,2 μ g/ml (paracetamol) po 0,9 hodine. Priemerné eliminačné polčasy $t_{1/2}$ sú 5,1/4,7 hod. [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 hod. (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu zdravým dobrovoľníkom nepozorovala žiadna klinicky významná zmena kinetických parametrov každého jednotlivého liečiva v porovnaní s parametrami liečiv používaných samostatne.

Absorpcia

Racemát tramadolu sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní 100 mg dávky je približne 75 %. Po opakovanom podaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosiahne približne 90 %.

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

Perorálne podanie tramadolu/paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu alebo rozsah absorpcie buď tramadolu alebo paracetamolu, preto Tradocomp sa môže podávať nezávisle od príjmu jedla.

Distribúcia

Tramadol má vysokú afinitu k tkanivám ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). Väzba na plazmatické bielkoviny je okolo 20 %.

Ukazuje sa, že paracetamol sa značne distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdanlivý distribučný objem je okolo 0,9 l/kg. Na plazmatické proteíny sa viaže relatívne malá časť (~ 20 %) paracetamolu.

Biotransformácia

Tramadol sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje. Okolo 30 % dávky sa vylučuje do moču ako nezmenený liek, zatiaľ čo 60 % dávky sa vylučuje vo forme metabolitov.

Tramadol sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na M1 metabolit a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 je ďalej metabolizovaný N-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Plazmatický eliminačný polčas M1 je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší než pôvodný liek. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako tramadolu a ich prínos ku klinickému účinku sa pravdepodobne opakovaným podaním nemení.

Paracetamol sa metabolizuje hlavne v pečeni dvomi hlavnými hepatálnymi cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá cesta sa môže rýchlo saturovať vyššími ako terapeutickými dávkami. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje cez cytochróm P450 na aktívny medziprodukt (N-acetylbenzochinónimín), ktorý sa za normálnych podmienok použitia rýchlo detoxikuje redukovaným glutatiónom a po konjugácii na cysteín a kyselinu merkaptánovú sa vylučuje do moču. Pri veľkom predávkovaní sa však množstvo tohto metabolitu zvyšuje.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami. Polčas paracetamolu u dospelých je približne 2 až 3 hodiny. U detí je kratší a u novorodencov a pacientov s cirhózou je trochu dlhší. Paracetamol sa eliminuje hlavne formou od dávky závislých glukuro- a sulfo- konjugovaných derivátov. Menej ako 9 % nezmeneného paracetamolu sa vylučuje do moču. Pri renálnej insuficiencii je polčas oboch zložiek predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie využívajúce v súčasnosti akceptované normy na hodnotenie reprodukčnej a vývojovej toxicity nie sú dostupné.

Neuskutočnili sa predklinické štúdie s fixnou kombináciou (tramadol a paracetamol) na hodnotenie jej karcinogénnych a mutagénnych účinkov a jej účinkov na fertilitu.

V potomstve potkanov perorálne liečených kombináciou tramadol/paracetamol sa nepozoroval teratogénny účinok, ktorý by sa mohol prísúdiť lieku.

Kombinácia tramadol/paracetamol v dávke toxickej u samíc potkanov (50/434 mg/kg) sa ukázala byť embryotoxickou a fetotoxickou. Išlo o 8,3-násobok maximálnej terapeutickej dávky u ľudí. Teratogénny účinok sa pri tejto dávke nepozoroval. Embryotoxicita a fetotoxicita mali za následok zníženú hmotnosť plodu a zvýšenie nadpočetných rebier. Nižšie dávky spôsobujúce menej závažný materno-toxický účinok (10/87 a 25/217 mg/kg tramadólum-chlorid/paracetamol) nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenicity neodhalili potenciálne genotoxické riziko užívania tramadolu pre ľudí.

Výsledky testov na karcinogenitu nenaznačili potenciálne riziko tramadolu pre ľudí.

Štúdie s tramadolom na zvieratách odhalili, vo veľmi vysokých dávkach, účinok na vývoj orgánov, osifikáciu a novorodeneckú úmrtnosť súvisiacu s toxicitou matky. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza cez placentu. Fertilita samcov a samíc nebola ovplyvnená.

Rozsiahle výskumy nepreukázali žiadny dôkaz relevantného genotoxického rizika paracetamolu v terapeutických (t. j. v netoxických) dávkach.
Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach neposkytli žiadny dôkaz relevantných tumorogénnych účinkov v nehepatotoxických dávkovaniach paracetamolu.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kukuričný škrob, predželatínovaný
Povidón 25
Kroskarmelóza, sodná soľ
Celulóza, mikrokryštalická
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
Stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister priehľadný PVC/PVdC rigidný/Al, škatuľka
Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40, 50 alebo 60 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8052 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0239/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2012

Dátum predĺženia registrácie: 30. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025