

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramapran 37,5 mg/325 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 37,5 mg tramadolium-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

Tramapran je indikovaný na symptomatickú liečbu strednej až silnej bolesti.

Použitie Tramapranu 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

Dávka sa má nastaviť individuálne podľa intenzity bolesti a odpovede pacienta. Vo všeobecnosti sa má vybrať najnižšia efektívna dávka pre analgéziu.

Dospelí a dospelávajúci (12 rokov a starší)

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

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

Dávkovací interval nemá byť kratší ako 6 hodín.

Tramapran 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 Tramapranom, potom sa má uskutočniť 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 Tramapranu nestanovilo. Liečba tejto populácie sa preto neodporúča.

Starší ľudia

Zvyčajne nie je potrebná úprava dávky u pacientov do 75 rokov bez klinicky potvrdennej hepatálnej alebo renálnej insuficiencie. U starších pacientov nad 75 rokov môže byť eliminácia predĺžená. Preto, ak je to nutné, dávkovací interval možno rozšíriť podľa potrieb pacienta.

Porucha funkcie obličiek / dialýza

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má dôkladne zvážiť predĺženie dávkovacích intervalov podľa potrieb pacienta.

Vzhľadom na prítomnosť tramadolu sa užívanie lieku Tramapran neodporúča pacientom so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 10 ml/min). V prípade stredne závažnej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu medzi 10-30 ml/min) by mal byť dávkovací interval predĺžený na 12 hodín. Pretože eliminácia tramadolu hemodialýzou alebo hemofiltráciou je veľmi pomalá, po dialýze zvyčajne nie je potrebné podávať ďalšiu dávku na udržanie analgetického účinku.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou insuficienciou je eliminácia tramadolu oneskorená. U týchto pacientov sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacích intervalov podľa potrieb pacienta (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obsah paracetamolu sa Tramapran nesmie podávať pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou (pozri časť 4.3).

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby liekom Tramapran, 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 chyba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne podávanie.

Tablety sa majú prehltnúť celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa lámať alebo žuvať.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, centrálnie pôsobiacimi analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- Tramapran sa nemá podávať pacientom, ktorí súčasne užívajú inhibítory MAO alebo v priebehu 14 dní po ich vysadení (pozri časť 4.5),
- závažné poškodenie 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 Tramapranu 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 tramadólum-chlorid.

- Tramapran sa pri závažnom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) neodporúča.
- Tramapran sa nemá používať pri závažnom poškodení 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.
- Tramapran sa neodporúča pri ťažkej respiračnej insuficiencii.
- 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 Tramapranom 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, buprenorfin, pentazocín) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

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 alebo s inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickej dávke 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.

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky

Súbežné užívanie Tramapranu a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradené pre pacientov, u ktorých nie sú k dispozícii alternatívne možnosti liečby. V prípade rozhodnutia predpísať liek Tramapran súbežne so sedatívami, má byť predpísaná najnižšia účinná dávka a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

Pacientov je potrebné starostlivo sledovať z hľadiska prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného 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 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.

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 s inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnú 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.

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 – 6,5
Ázijská	1,2 – 2
Kaukazská	3,6 – 6,5
Grécka	6,0
Maďarská	1,9
Severoeurópska	1 – 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

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD) sa môže rozvinúť pri opakovanom podávaní opioidov ako je Tramapran. Opakované užívanie lieku Tramapran môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie lieku Tramapran 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 liekom Tramapran 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 objavajú, 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.

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 nasledujúcimi látkami

Neselektívne inhibítory MAO

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

A-selektívne inhibítory MAO

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

B-selektívne inhibítory MAO

Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, potenie, chvenie, zmätenosť, dokonca kóma.

V prípade súčasnej liečby inhibítormi MAO sa musí pred liečbou tramadolom urobiť dvojtýždňový odklad.

Neodporúča sa súbežné použitie s nasledujúcimi látkami

Alkohol

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.

Karbamazepín a iné induktory enzýmov

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania kvôli zníženej plazmatickej koncentrácii tramadolu.

Agonisty-antagonisty opioidov (buprenorfín, nalbufín, pentazocín)

Zníženie analgetického účinku kompetitívnym blokujúcim účinkom na receptoch s rizikom výskytu syndrómu z vysadenia.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť

Súbežné podávanie tramadolu s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergických nežiaducich účinkov.

Tramadol môže vyvolať kŕče a zvyšovať schopnosť spôsobiť kŕče selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah pre vznik kŕčov (napr. bupropion, mirtazapín, tetrahydrokanabinol)

Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínergných liekov, ako sú selektívne

inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), MAO inhibítory (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Iné deriváty opioidov (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov) a barbituráty.

- V prípade predávkovania je zvýšené riziko útlmu dýchania, ktoré môže byť fatálne.

Iné centrálné tlmivé lieky, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusických liekov a substitučných režimov), barbituráty, benzodiazepíny, 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.

Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky

Súbežné užívanie opioidov so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo im podobné lieky, zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti v dôsledku aditívneho účinku na útlm CNS. Dávka a trvanie súbežnej liečby majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie lieku Tramapran s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii, kóme alebo smrti.

Keď sa podáva Tramapran súčasne s látkami podobnými warfarínu, má sa, ak je to medicínsky vhodné, vykonávať periodické hodnotenie protrombínového času z dôvodu hlásení o zvýšenom INR.

Iné lieky, ktoré inhibujú CYP3A4, ako sú ketokonazol a erytromycín, môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu), prípadne tiež metabolizmus aktívnych O-demetylovaných metabolitov.

Klinická závažnosť takejto interakcie sa neštudovala.

Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom alebo domperidónom a redukovaná cholestyramínom.

V obmedzenom počte štúdií 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 pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Keďže Tramapran je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať v gravidite.

Paracetamol

Veľké množstvo údajov od tehotných žien nepoukazuje na malformačnú ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol je možné používať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii dávkovania.

Tramadol

Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatočný dôkaz schopný 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 príznakom z vysadenia u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

Dojčenie

Keďže Tramapran je fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia.

Paracetamol

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie u žien užívajúcich jednozložkové lieky obsahujúce len paracetamol.

Tramadol

Približne 0,1% dávky tramadolu užitej matkou sa vylučuje 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, upravenej podľa 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

Postmarketingové sledovanie nenaznačuje účinok tramadolu na plodnosť.

Štúdie na zvieratách nepreukázali účinok tramadolu na plodnosť. Žiadna štúdia posudzujúca vplyv kombinácie tramadolu a paracetamolu na plodnosť nebola vykonaná.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie:

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 (z dostupných údajov).

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

Poruchy metabolizmu a výživy

- Neznáme: hypoglykémia.

Psychické poruchy

- Časté: stav zmätenosti, zmeny nálady (úzkosť, nervozita, euforická nálada), poruchy spánku.
- Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory.
- Zriedkavé: lieková závislosť, delírium.

Postmarketingové sledovanie:

- Veľmi zriedkavé: abúzus drogy.

Poruchy nervového systému

- Veľmi časté: závraty, ospalosť.
- Časté: bolesť hlavy, chvenie.
- Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézia, amnézia.
- Zriedkavé: ataxia, kŕče, synkopa, porucha reči.
- Neznáme: sérotonínový syndróm.

Poruchy oka

- Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza, mydriáza.

Poruchy ucha a labyrintu

- Menej časté: tinnitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

- Menej časté: palpitácie, tachykardia, arytmia.

Poruchy ciev

- Menej časté: hypertenzia, návaly tepla.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

- Menej časté: dyspnoe.
- Neznáme: štikútka.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

- Veľmi časté: nauzea.
- Časté: vracanie, zápcha, suchosť v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia.
- Menej časté: dysfagia, meléna.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- Časté: hyperhidróza, svrbenie.
- Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážky, žihľavka)

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 hrudníka.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

- Menej časté: zvýšenie pečeňových 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, angioneurotický edém) 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 povznesená 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.

- Môžu sa vyskytnúť nasledovné príznaky reakcií z vysadenia, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: vzrušenie, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Veľmi zriedkavo sa vyskytli nasledovné iné symptómy, keď sa tramadólum-chlorid náhle prestal užívať: 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 trombocytopenie a agranulocytózy, ktoré sa však nevyhnutne príčinne nevzťahujú k paracetamolu.
- Neznáme: hemolýza u pacientov s pre-existujúcou závažnou hemolytickou anémiou alebo deficitom glukózo 6-fosfát-dehydrogenázy.
- Anafylaktický šok a angioedém boli hlásené s frekvenciou neznámou.
- Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou bola hlásená s frekvenciou neznámou.
- Niekoľko hlásení naznačuje, že paracetamol môže vyvíjať hypoprotrombinémiu, keď sa podáva s liečivami podobnými warfarínu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, exematózna pustulóza).

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku Tramapran 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).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

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

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

Príznaky

Tramadol

Pri intoxikácii tramadolom sa v zásade očakávajú podobné príznaky ako u iných centrálne pôsobiacich analgetík (opiooidov). 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.

Paracetamol

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 až 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 pečenné 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 pečenných testov.
- Pečenné 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.
- Vyprázdniť žalúdok 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 Tramapranom 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 ošetrenie i napriek nedostatku významných včasných príznakov a 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 užitia 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.

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 obyčajne slabý. Sila tramadolu sa stanovila na jednu desatinu až jednu šestinu morfinu.

Presný mechanizmus analgetických vlastností paracetamolu je neznámy a môže zahŕňať centrálnu a periférne 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 (37,5 mg/325 mg) sa dosiahli maximálne plazmatické koncentrácie 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] po 1,8 hodine a 4,2 µg/ml (paracetamol) po 0,9 hodine. Priemerné eliminačné polčasy $t_{1/2}$ sú 5,1/4,7 hodín [(+)-tramadol/(-)-tramadol] a 2,5 hodín (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní tramadolu/paracetamolu 37,5 mg/325 mg 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 Tramapran 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. Inhibícia jedného alebo oboch typov izoenzýmov CYP3A4 a CYP2D6, ktorá je súčasťou biotransformácie tramadolu, môže mať vplyv na koncentráciu plazmy tramadolu alebo na jeho aktívny metabolit. 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 saturať 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 glutatiénom 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

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 prisúdiť 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 maternotoxicitou. Reprodukčná fertilita a vývoj potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza cez placentu. Účinok na fertilitu po perorálnom podaní tramadolu v dávkach až do 50 mg/kg u samcov potkanov a 75 mg/kg u samíc potkanov sa nepozoroval. 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. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob, predželatinovaný
povidón 25
kroskarmelóza sodná
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister prehľadný PVC/PVdC rigídny/Al, škatuľka
Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40, 50 alebo 60 tabliet.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ZENTIVA, k. s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0237/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026