

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tramadol/Paracetamol Medreg
37,5 mg/325 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetložlté, približne 15,5 mm x 6,4 mm, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly s vyrazeným "C8" na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tramadol/Paracetamol Medreg je indikovaný na symptomatickú liečbu stredne silnej až silnej bolesti. Použitie Tramadolu/Paracetamolu Medreg sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa predpokladá, že stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu (pozri tiež časť 5.1).

Tramadol/Paracetamol Medreg je indikovaný dospelým a dospievajúcim starším ako 12 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Použitie Tramadolu/Paracetamolu Medreg sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa predpokladá, že stredne silná až silná bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a paracetamolu.

Dávka sa má prispôbiť intenzite bolesti a citlivosti každého pacienta.
Vo všeobecnosti sa má zvoliť najnižšia účinná dávka pre analgéziu.

Dospelí a dospievajúci (starší ako 12 rokov)

Začiatočná odporúčaná dávka Tramadolu/Paracetamolu Medreg sú 2 tablety. Ďalšie dávky je možné podať podľa potreby, neprekračujúc 8 tabliet (čo zodpovedá 300 mg tramadólum-chloridu a 2 600 mg paracetamolu) za deň. Interval medzi dávkami nemá byť kratší ako šesť hodín.

Tramadol/Paracetamol Medreg sa za žiadnych okolností nesmie podávať dlhšie, ako je presne nevyhnutné (pozri časť 4.4). Ak je vzhľadom na charakter a závažnosť ochorenia potrebné opakované použitie alebo dlhodobá liečba Tramadolom/Paracetamolom Medreg, potom je potrebné vykonávať starostlivé pravidelné sledovanie (pokiaľ je to možné s prerušovaním liečby), aby sa zistilo, či je potrebné pokračovať v liečbe.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť použitia Tramadolu/Paracetamolu Medreg neboli stanovené u detí mladších ako 12 rokov. Liečba tejto populácie sa preto neodporúča.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 75 rokov bez klinicky potvrdenej hepatálnej alebo renálnej insuficiencie nie je zvyčajne potrebná úprava dávky. U pacientov starších ako 75 rokov môže byť predĺžená doba eliminácie. Preto, ak je to potrebné, interval medzi dávkami sa má 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 na základe požiadaviek pacienta. Pri závažnej insuficiencii obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min) sa Tramadol/Paracetamol Medreg neodporúča (pozri časť 4.4).

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). Z dôvodu obsahu paracetamolu nesmú pacienti so závažnou poruchou pečene užívať Tramadol/Paracetamol Medreg.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehĺtať celé s dostatočným množstvom tekutiny. Nesmú sa lámať alebo žuť.

Ciele liečby a prerušenie liečby

Pred začatím liečby s Tramadol/Paracetamol Medreg, 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 hyperalgie, 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 intoxikácia alkoholom, hypnotikami, centrálné pôsobiace analgetikami, opioidnými alebo psychotropnými liečivami
- Tramadol/Paracetamol Medreg sa nesmie podávať pacientom, ktorí užívajú inhibítory monoaminoxidázy alebo v priebehu dvoch týždňov po ich vysadení (pozri časť 4.5)
- Závažná porucha funkcie pečene
- Neliečená epilepsia (pozri časť 4.4)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia:

U dospelých a dospievajúcich starších ako 12 rokov, maximálna dávka 8 tabliet Tramadolu/Paracetamolu Medreg nemá byť prekročená. Aby sa zabránilo neúmyselnému predávkovaniu, pacientom sa má odporučiť, aby neprekračovali odporúčanú dávku a aby neužívali súbežne žiadne ďalšie lieky obsahujúce paracetamol (vrátane voľno predajných) alebo lieky obsahujúce tramadólum-chlorid bez odporúčania lekára.

Pri závažnej insuficiencii obličiek (klírens kreatinínu <10 ml/min) sa Tramadol/Paracetamol Medreg neodporúča.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Tramadol/Paracetamol Medreg nesmie používať (pozri časť 4.3). U pacientov s necirhotickou alkoholovou chorobou pečene je zvýšené riziko predávkovania paracetamolom. Pri miernejších prípadoch sa má starostlivo zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu.

Pri závažnej respiračnej insuficiencii sa Tramadol/Paracetamol Medreg neodporúča.

Tramadol nie je vhodný ako substitúcia u pacientov závislých od opioidov. Hoci je tramadol opioidný agonista, nepotláča príznaky z vysadenia morfinu.

Krče boli hlásené u pacientov liečených tramadolom náchylných na záchvaty alebo užívajúcich iné lieky znižujúce prah záchvatov, najmä selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, centrálné pôsobiace analgetiká alebo lokálna anestézia. Liečení pacienti s epilepsiou alebo pacienti náchylní na záchvaty by mali byť liečení týmto liekom iba za nevyhnutných okolností. U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach boli hlásené krče. Riziko sa môže zvýšiť, keď dávky tramadolu prekročia odporúčanú hornú hranicu dávky.

Súbežné používanie opioidných agonistov-antagonistov (nalbupín, 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.

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, autonómnu 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.

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.

Opatrenia pri používaní:

Súbežné užívanie Tramadolu/Paracetamolu Medreg a sedatív ako sú benzodiazepíny alebo podobné liečivá môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a smrti. Z dôvodu týchto rizík by malo byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liečiv vyhradené pre pacientov, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodne o súbežnom predpísaní Tramadol/Paracetamolu Medreg so sedatívami, má sa použiť najnižšia účinná dávka a trvanie súbežnej liečby má byť čo najkratšie.

U pacientov je potrebné starostlivo sledovať prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o týchto príznakoch (pozri časť 4.5).

Aj pri terapeutických dávkach, najmä po dlhodobom užívaní, sa môže vyvinúť tolerancia a fyzická a/alebo psychická závislosť. Klinická potreba analgetickej liečby by mala byť pravidelne prehodnocovaná (pozri časť 4.2). U pacientov závislých od opioidov a u pacientov s anamnézou zneužívania drog alebo závislosti by liečba mala prebiehať iba krátko a pod lekársym dohľadom.

Tramadol/Paracetamol Medreg sa má používať opatrne u pacientov s úrazom hlavy, u pacientov náchylných na konvulzívne poruchy, poruchy žľových ciest, v šokovom stave, so zmenami stavu vedomia z neznámych dôvodov, s problémami ovplyvňujúcimi dýchacie centrum alebo respiračné funkcie alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

Predávkovanie paracetamolom môže u niektorých pacientov spôsobiť hepatotoxicitu.

Príznaky abstinenčnej reakcie, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov, sa môžu vyskytnúť už pri terapeutických dávkach a pri krátkodobej liečbe (pozri časť 4.8). Abstinenčným príznakom sa dá vyhnúť znížením dávok v čase ukončovania liečby, najmä po dlhodobej liečbe. Zriedkavo boli hlásené prípady závislosti a zneužívania (pozri časť 4.8).

V jednej štúdii sa pri použití tramadolu počas celkovej anestézie s enfluránom 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.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je Tramadol/Paracetamol Medreg sa môže rozvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Opakované užívanie Tramadolu/Paracetamolu Medreg môže viesť k OUD. Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne používanie Tramadolu/Paracetamolu Medreg 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 Tramadol/Paracetamol Medreg 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 objavia, 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.

Metabolizmus CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje pečeňovým enzýmom CYP2D6. Ak ho má pacient nedostatok alebo mu tento enzým úplne chýba, nemusí sa dosiahnuť adekvátny analgetický účinok. Odhady naznačujú, že

tento nedostatok môže mať až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko vzniku nežiaducich toxických účinkov opioidov už pri bežne predpisovaných dávkach.

Medzi všeobecné príznaky opioidnej toxicity patrí zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zrenice, nevoľnosť, vracanie, zápcha a nechutenstvo. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu byť život ohrozujúce a veľmi zriedkavo fatálne. Odhady prevalencie veľmi rýchlych metabolizátorov v rôznych populáciách sú zhrnuté nižšie:

<i>Populácie</i>	<i>Prevalencia %</i>
africká/etiópia	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%

Pooperačné použitie u detí

V publikovanej literatúre boli uvedené hlásenia o tom, že tramadol podaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo 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 neobjavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s poruchou funkcie dýchania

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré majú poruchu funkcie dýchania vrátane detí s nervovo-svalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými ochoreniami, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo podstupujúcich rozsiahle chirurgické zákroky. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie je kontraindikované s:

Neselektívnymi inhibítormi MAO

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, trasľavosť, zmätenosť, prípadne až kóma.

Selektívnymi inhibítormi MAO typu A

Extrapolácia z neselektívnych inhibítorov MAO.

Riziko sérotonínového syndrómu: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, trasľavosť, zmätenosť, prípadne až kóma.

Selektívnymi inhibítormi MAO typu B

Príznaky centrálnej excitácie vyvolávajúce sérotonínový syndróm: hnačka, tachykardia, hyperhidróza, trasľavosť, zmätenosť, prípadne až kóma.

V prípade nedávnej liečby inhibítormi MAO sa musí dodržať pred liečbou tramadolom dvojtýždňový odklad.

Súbežné užívanie sa neodporúča s:

Alkoholom

Alkohol zvyšuje sedatívny účinok opioidných analgetík.

Kvôli účinku na bdelosť môžu byť vedenie vozidiel a obsluha strojov nebezpečné.

Treba sa vyhnúť užívaniu alkoholických nápojov a liekov obsahujúcich alkohol.

Karbamazepínom a inými induktormi enzýmov

Riziko zníženej účinnosti a kratšieho trvania účinku kvôli zníženým plazmatickým koncentráciám tramadolu.

Agonistami-antagonistami opioidov (buprenorfin, nalbupfin, pentazocín)

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

Súbežné užívanie, ktoré je potrebné zvážiť:

Tramadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť schopnosť vyvolať kŕče u **selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a liekov na zníženie prahu záchvatov** (ako sú bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol).

Súbežné podávanie tramadolu a sérotonínergických liečiv ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI), inhibítory MAO (časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).

Iné opioidové deriváty (vrátane antitusických liečiv a substitučných liečiv)

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

Iné centrálné tlmivé liečivá, ako sú deriváty opioidov (vrátane antitusických liečiv a substitučných liečiv), iné anxiolytiká, hypnotiká, sedatívne antidepresíva, sedatívne antihistaminiká, neuroleptiká, centrálné pôsobiace antihypertenzíva, talidomid a baklofén. Tieto liečivá môžu spôsobiť zvýšený centrálny útlm. Kvôli účinku na bdelosť môžu byť vedenie vozidiel a obsluha strojov nebezpečné.

Sedatívne lieky, ako sú benzodiazepíny alebo podobné liečivá

Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, zvyšuje riziko útlmu, respiračnej depresie, kómy a smrti vzhľadom na aditívny tlmivý účinok na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie Tramadolu/Paracetamolu Medreg s gabapentinoidmi (gabapentín a pregabalín) môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii, kóme alebo smrti.

Liečivá podobné warfarínu

Pokiaľ je to medicínsky vhodné, malo by sa vykonať pravidelné hodnotenie protrombínového času, keď sa súbežne podáva Tramadol/Paracetamol Medreg a liečivá podobné warfarínu z dôvodu hlásenia zvýšeného INR.

Ondansetrón

V obmedzenom počte štúdií pre- alebo pooperačného podania antiemetického antagonistu receptorov 5-HT₃, ondansetrónu, vzrástla potreba tramadolu u pacientov s pooperačnou bolesťou.

Metoklopramid, domperidón a kolestyramín

Rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom alebo domperidónom a znížená kolestyramínom.

Flukloxacilín

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 je tento liek fixnou kombináciou liečiv zahŕňajúcich tramadol, nemá sa podávať v gravidite.

Údaje týkajúce sa paracetamolu:

Veľké množstvo údajov o tehotných ženách nenaznačuje malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie o vývine nervového systému u detí vystavených pôsobeniu paracetamolu *in utero* vykazujú sporné výsledky.

Údaje týkajúce sa tramadolu:

Tramadol sa nemá užívať počas gravidity, pretože neexistuje dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti tramadolu u tehotných žien. Tramadol, podávaný pred a počas pôrodu neovplyvňuje kontraktilitu maternice. U novorodencov môže vyvolať zmeny rýchlosti dýchania, ktoré zvyčajne nie sú klinicky závažné. Dlhodobá liečba počas gravidity môže viesť k abstinenčným príznakom u novorodenca po pôrode ako následok návykovosti.

Dojčenie

Keďže je tento liek fixnou kombináciou liečiv obsahujúcou tramadol, nemá sa užívať počas dojčenia.

Údaje týkajúce sa paracetamolu:

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

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 užitej matkou až do 400 mg, priemernému množstvu tramadolu požitému dojčenými novorodencami na úrovni 3 % dávky, upravenej podľa telesnej hmotnosti matky. Z toho 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 nenaznačuje vplyv tramadolu na plodnosť.

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv tramadolu na plodnosť. S kombináciou tramadolu a paracetamolu sa neuskutočnili žiadne štúdie o vplyve na plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas klinických štúdií uskutočnených s kombináciou paracetamol/tramadolum-chlorid boli nauzea, závrat a somnolencia, pozorované u viac ako 10 % pacientov.

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované 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 nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti:

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: hypoglykémia, metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

Psychické poruchy

Časté: zmätenosť, zmeny nálady, úzkosť, nervozita, euforická nálada, poruchy spánku

Menej časté: depresia, halucinácie, nočné mory

Zriedkavé: delírium, lieková závislosť

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat, somnolencia

Časté: bolesť hlavy, trasľavosť

Menej časté: mimovoľné svalové kontrakcie, parestézie, amnézia

Zriedkavé: ataxia, kŕče, synkopa, poruchy reči

Neznáme: sérotonínový syndróm

Poruchy oka

Zriedkavé: rozmazané videnie, mióza, mydriáza

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: tinitus

Poruchy srdca

Menej časté: palpitácie, tachykardia, arytmia

Poruchy ciev

Menej časté: hypertenzia, návaly tepla

Poruchy dýchacích ciest, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Neznáme: štikútko

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea

Časté: vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, flatulencia

Menej časté: dysfágia, meléna.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: hyperhidróza, pruritus

Menej časté: kožné reakcie (napr. vyrážka, žihľavka)

Poruchy obličiek a močových ciest

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

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: zimnica, bolesť hrudníka

Diagnostické vyšetrenia

Menej časté: zvýšené transaminázy

Sledovanie po uvedení na trh

Veľmi zriedkavé: zneužívanie lieku

Lieková závislosť

Opakované užívanie Tramadolu/Paracetamolu Medreg 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).

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

Tramadol

- Posturálna hypotenzia, bradykardia, kolaps.
- Sledovanie po uvedení tramadolu na trh odhalilo zriedkavé zmeny účinku warfarínu, vrátane predĺženia protrombínového času.
- Zriedkavé prípady ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$): alergické reakcie s respiračnými príznakmi (napr. dyspnoe, bronchospazmus, sipot, angioneurotický edém) a anafylaxia.
- Zriedkavé prípady ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$): zmeny vnímania chuti, motorická slabosť a útlm dýchania.
- Po podaní tramadolu sa môžu vyskytnúť psychické nežiaduce 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 zníženie, niekedy 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 príznaky abstinenčného syndrómu, podobné tým, ktoré sa vyskytujú počas vysadenia opiátov: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne príznaky. Medzi ďalšie príznaky, ktoré sa veľmi zriedka pozorovali pri náhlom vysadení tramadolum-chloridu, patria: panické ataky, silná úzkosť, halucinácie, parestézie, tinitus a neobvyklé symptómy CNS.

Paracetamol

- Nežiaduce účinky paracetamolu sú zriedkavé, ale môže sa vyskytnúť hypersenzitivita vrátane kožnej vyrážky. Boli hlásené krvné dyskrázie vrátane trombocytopénie a agranulocytózy, ktoré však nemuseli nevyhnutne príčinne súvisieť s paracetamolom.
- Existuje niekoľko hlásení, ktoré naznačujú, že paracetamol môže pri podávaní s liečivami podobnými warfarínu spôsobiť hypoprotrombinémiu. V iných štúdiách sa protrombínový čas nemenil.
- Hlásili sa veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií.

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

Tramadol/Paracetamol Medreg je fixnou kombináciou liečiv. V prípade predávkovania, môžu príznaky zahŕňať prejavy a príznaky toxicity tramadolu alebo paracetamolu, alebo oboch týchto liečiv.

Príznaky predávkovania tramadolom:

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom dajú očakávať príznaky podobné ako pri iných centrálne pôsobiacich analgetikách (opioidoch). Patria sem najmä mióza, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kóma, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Príznaky predávkovania paracetamolom:

Predávkovanie sa týka hlavne 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 poruchy glukózového metabolizmu a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave sa môže poškodenie pečene vyvinúť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrozou 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 nadmerné 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.
- Udržanie dýchacích a obehových funkcií.
- Pred začatím liečby sa musia čo najskôr po predávkovaní odobrať vzorky krvi na meranie plazmatickej koncentrácie paracetamolu a tramadolu a na vykonanie pečenných testov.
- Pečenné testy sa vykonajú na začiatku (predávkovania) a opakovane každých 24 hodín. Zvyčajne sa pozoruje zvýšenie hepatálnych enzýmov (AST, ALT), ktoré sa po jednom alebo dvoch týždňoch normalizujú.
- Vyprázdniť žalúdok prinútením pacienta k vracaniu (ak je pacient pri vedomí) podráždením alebo gastrickou lavážou.
- Musia sa začať podporné opatrenia, ako udržanie priechodnosti dýchacích ciest a udržanie kardiovaskulárnych funkcií; na odvrátenie dychového útlmu sa musí použiť naloxón; kŕče sa môžu kontrolovať diazepamom.
- Tramadol sa hemodialýzou alebo hemofiltráciou zo séra eliminuje minimálne. Liečba akútnej intoxikácie Tramadolom/Paracetamolom Medreg len hemodialýzou alebo hemofiltráciou preto nie je vhodná na detoxikáciu.

Na zvládnutie predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba. Aj keď u pacientov chýbajú závažné skoré príznaky, musia byť neodkladne hospitalizovaní, aby dostali okamžitú lekársku pomoc a každý dospelý alebo dospievajúci, ktorý v predchádzajúcich 4 hodinách požil približne 7,5 g alebo viac paracetamolu, alebo každé dieťa, ktoré v predchádzajúcich 4 hodinách požilo ≥ 150 mg/kg paracetamolu, musí podstúpiť gastrickú laváž. Koncentrácia paracetamolu v krvi sa má stanoviť najskôr po 4 hodinách od predávkovania, aby bolo možné zhodnotiť riziko vzniku poškodenia pečene (pomocou nomogramu pri predávkovaní paracetamolom). Môže byť potrebný perorálne podávaný metionín alebo intravenózne podávaný N-acetylcysteín (NAC), ktorý má priaznivý efekt pri podaní najneskôr do 48 hodín po predávkovaní. Intravenózne podávanie NAC má najlepší efekt, keď sa s ním začne do 8 hodín po predávkovaní. NAC sa však má začať podávať, aj keď uplynulo viac ako 8 hodín od predávkovania a v jeho podávaní sa má pokračovať počas celej doby liečby. Liečba NAC sa má začať okamžite, ak je podozrenie na významné predávkovanie. Musia byť dostupné všeobecné podporné opatrenia.

Bez ohľadu na hlásené množstvo požitého paracetamolu sa čo najrýchlejšie musí perorálne alebo intravenózne podať antidotum paracetamolu, NAC, pokiaľ možno do 8 hodín od predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, Opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami
ATC kód: N02AJ13

Mechanizmus účinku

Tramadol je opioidné analgetikum, ktoré pôsobí na centrálny nervový systém. Tramadol je čistý neselektívny agonista opioidných receptorov μ , δ a κ s vyššou afinitou k receptorom μ . Ďalšie mechanizmy, ktoré prispievajú k jeho analgetickému účinku, sú inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu v neurónoch a zvyšovanie uvoľňovania sérotonínu. Tramadol má

antitusický účinok. V širokom rozmedzí dávok dosahujúcich analgetickú účinnosť nemá tramadol, na rozdiel od morfinu, tlmivý účinok na dýchanie. Taktiež neovplyvňuje gastrointestinálnu motilitu. Kardiovaskulárny účinok je zvyčajne nepatrný. Predpokladá sa, že účinnosť tramadolu zodpovedá jednej desatine až jednej šestine účinnosti morfinu.

Presný mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je známy a môže zahŕňať centrálnu a periférnu účinky.

Tramadol/Paracetamol Medreg je umiestnený na II. stupni analgetického rebríčka WHO a lekár ho má podľa toho používať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po jednorazovom perorálnom podaní tablety obsahujúcej tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) sa maximálna plazmatická koncentrácia 64,3/55,5 ng/ml [(+) tramadol/(-) tramadol] a 4,2 µg/ml (paracetamol) dosiahne po 1,8 h [(+) tramadol/(-) tramadol] a 0,9 h (paracetamol). Priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2}$) je 5,1/4,7 h [(+) tramadol/(-) tramadol] a 2,5 h (paracetamol).

Počas farmakokinetických štúdií u zdravých dobrovoľníkov sa po jednorazovom a opakovanom perorálnom podaní fixnej kombinácie tramadolu a paracetamolu nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny v kinetických parametroch týchto liečiv v porovnaní s kinetickými parametrami samostatne podaných liečiv.

Absorpcia

Racemický tramadol sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Po jednorazovom podaní dávky 100 mg je priemerná absolútna biologická dostupnosť približne 75 %. Po opakovanom podávaní je biologická dostupnosť zvýšená a dosahuje približne 90 %.

Po perorálnom podaní tramadolu a paracetamolu je absorpcia paracetamolu rýchla a takmer úplná a prebieha hlavne v tenkom čreve. Maximálna plazmatická koncentrácia paracetamolu sa dosiahne v priebehu jednej hodiny a nie je ovplyvnená súbežným podaním tramadolu.

Perorálne podanie tramadolu a paracetamolu s jedlom nemá významný vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu ani na rozsah absorpcie tramadolu či paracetamolu, a preto sa Tramadol/Paracetamol Medreg môže užívať nezávisle od času jedla.

Distribúcia

Tramadol má vysokú afinitu k tkanivám ($V_{d\beta} = 203 \pm 40$ l). Jeho väzba na plazmatické bielkoviny je približne 20 %. Paracetamol sa zrejme v rozsiahlej miere distribuuje do väčšiny telesných tkanív okrem tukového. Jeho zdánlivý distribučný objem je približne 0,9 l/kg. Relatívne malá časť (približne 20 %) paracetamolu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Tramadol sa po perorálnom podaní extenzívne metabolizuje. Približne 30 % dávky sa vylúči močom vo forme nezmeneného liečiva, kým 60 % dávky sa vylúči vo forme metabolitov.

Tramadol sa metabolizuje O-demetyláciou (katalyzovanou enzýmom CYP2D6) na metabolit M1 a N-demetyláciou (katalyzovanou CYP3A) na metabolit M2. M1 sa ďalej metabolizuje N-demetyláciou a konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Plazmatický eliminačný polčas M1 je 7 hodín. Metabolit M1 má analgetické vlastnosti a je účinnejší ako nezmenené liečivo. Plazmatické koncentrácie M1 sú niekoľkonásobne nižšie ako plazmatické koncentrácie tramadolu a miera, akou prispieva ku klinickému účinku, sa pri opakovanom podávaní pravdepodobne nemení.

Paracetamol sa metabolizuje predovšetkým v pečeni dvomi hlavnými metabolickými cestami: glukuronidáciou a sulfatáciou. Druhá menovaná cesta môže byť rýchlo saturovaná pri dávkach vyšších ako terapeutické dávky. Malá časť (menej ako 4 %) sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 na aktívny medziprodukt (N-acetyl-benzochinónimín), ktorý je pri užívaní bežných dávok rýchlo detoxikovaný redukovaným glutatiónom a po konjugácii s cysteínom a substituovaným N-

acetylcysteínom sa vylučuje močom. Počas výrazného predávkovania je však množstvo tohto metabolitu zvýšené.

Eliminácia

Tramadol a jeho metabolity sa eliminujú hlavne obličkami. U dospelých je polčas paracetamolu približne 2 až 3 hodiny. Polčas paracetamolu je kratší u detí a mierne dlhší u novorodencov a u pacientov s cirhózou. Paracetamol sa eliminuje hlavne prostredníctvom tvorby derivátov glukuronidových a sulfátových konjugátov závislej od dávky. Menej ako 9 % paracetamolu sa vylúči v nezmenenej forme močom. Pri renálnej insuficiencii je polčas obidvoch liečiv predĺžený.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Konvenčné štúdie s paracetamolom, ktoré používajú v súčasnosti akceptované štandardy na hodnotenie reprodukčnej toxicity a vývinu, nie sú k dispozícii.

Neuskutočnila sa žiadna predklinická štúdia s fixnou kombináciou (tramadol a paracetamol) hodnotiaca jej karcinogénne alebo mutagénne účinky alebo jej vplyv na fertilitu.

U potomkov potkanov liečených perorálne kombináciou tramadol/paracetamol nebol pozorovaný žiadny teratogénny účinok, ktorý by bolo možné pripísať tomuto lieku.

Preukázalo sa, že kombinácia tramadol/paracetamol mala embryotoxické a fetotoxické účinky u potkanov pri podávaní dávky spôsobujúcej toxicitu u zvieracích matiek (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), t. j. pri 8,3-násobku maximálnej terapeutickej dávky u človeka. Pri podávaní tejto dávky sa nezistil žiadny teratogénny účinok. Toxické pôsobenie na embryo a plod má za následok zníženú telesnú hmotnosť plodu a zvýšený výskyt nadpočetných rebier. Nižšie dávky, ktoré spôsobujú menej závažnú toxicitu u zvieracích matiek (10/87 a 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol), nemali za následok toxické účinky na embryo alebo plod.

Výsledky štandardných testov mutagenity neodhalili potenciálne genotoxické riziko tramadolu pre ľudí.

Výsledky štúdií karcinogenity nesvedčia o potenciálnom riziku tramadolu pre ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa pri podávaní veľmi vysokých dávok tramadolu zistil vplyv na vývin orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu, ktorý súvisel s toxicitou u zvieracích matiek. Fertilita, reprodukčná výkonnosť a vývin potomstva neboli ovplyvnené. Tramadol prechádza placentou. Mužská a ženská plodnosť neboli ovplyvnené.

Rozsiahle vyšetrenia nepreukázali žiadny dôkaz relevantného genotoxického rizika paracetamolu pri terapeutických (t.j. netoxických) dávkach.

Dlhodobé štúdie na potkanoch a myšiach nepriniesli žiadne dôkazy o významných tumorogénnych účinkoch terapeutických (netoxických) dávok paracetamolu.

Štúdie na zvieratách a rozsiahle skúsenosti u ľudí dodnes neprinášajú dôkazy o reprodukčnej toxicite.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob, predželatinovaný
celulóza, práškovaná
karboxymetylškrob A, sodná soľ
kukuričný škrob

stearát horečnatý

Filmový obal:

Opadry žltá 15B32209

hydropropylmetylcelulóza 2910 3cp

hydropropylmetylcelulóza 2910 6cp

oxid titaničitý (E171)

polyetylén glykol 400

žltý oxid železitý (E172)

polysorbát 80

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

Nepriehľadný PVC/Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0046/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025